Beiträge zur Kenntniss

der

Wirkungen des Muscarins,

einer im Fliegenpilze enthaltenen Pflanzenbase.

Inaugural-Dissertation

nach der

am 21. Juli 1870 erfolgten

Promotion

zum

Doctor der Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

hochlöblichen medicinischen Facultät zu Marburg

eingereicht

von

C. A. W. Gottfried Ruckert

aus Willingshausen.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

MARBURG.

Schnellpressendruck von C. L. Pfeil.

1871.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0103

Seinem

theuren Vater

in Liebe und Verehrung

gewidmet

vom Verfasser.

Bis zum Herbste 1868 hat man sich öfter, doch ohne genügenden Erfolg, bemüht, das Gift des Fliegenpilzes chemisch rein darzustellen, bezw. zu isoliren. Die von Schrader, Vauquelin, Letellier, Speneux, Boudier u. A. aus Fliegenschwämmen dargestellten und als giftige chemische Verbindungen, bezw. als giftige chemische Individuen ausgegebenen Präparate waren, wie man sich jetzt allgemein überzeugt hält, nichts weiter, als Gemenge von Stoffen. Erst im Herbste 1868 gelang die Isolirung des Gifts des Fliegenpilzes. Die Entdeckung des *Muscarin's*, so heisst das aus dem genannten Pilze dargestellte giftige *Alkaloïd*, gelang Oswald Schmiedeberg, dem jetzigen Professor der Pharmakologie und Diätetik der kaiserlichen Universität in Dorpat. Vorbereitet war die folgenreiche Entdeckung durch die wichtigen Arbeiten über die Alkaloïde, die seit dem vom Grafen Bocarmé verübten Verbrechen durch Stas, Sonnenschein, Dragendorff u. A. veröffentlicht wurden.

Begreiflich liess es Schmiedeberg nicht bei der Darstellung des Muscarins bewenden, sondern er studirte auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften, sowie die physiologischen Wirkungen des Alkaloïds. Da er sich bei einem Theile dieser Studien, namentlich bei der Untersuchung des Einflusses des Muscarins auf die Sehwerkzeuge, sowie bei noch einigen anderen minder wichtigen Untersuchungen der Beihülfe seines Freundes Dr. Richard Koppe zu erfreuen hatte, so hielt er es für angemessen, den Bericht über alle diese Untersuchungen mit Dr Koppe gemeinschaftlich zu er-

statten. Die Abhandlung erschien im Sommer 1869 im Verlag von Vogel in Leipzig und trägt den Titel: *„das Muscarin, das giftige Alkaloïd des Fliegenpilzes* (Agaricus muscarius L.), *seine Darstellung, chemischen Eigenschaften, physiologischen Wirkungen, toxicologische Bedeutung und sein Verhältniss zur Pilzvergiftung im Allgemeinen von Dr. O. Schmiedeberg* und *Dr. R. Koppe.* Sie umfasst 111 Seiten in Octavformat.

Mein sehr geehrter Lehrer, Herr Professor Falck brachte das Muscarin schon im Sommer 1869 in seinen Vorträgen bei der pharmacologischen und toxicologischen Abhandlung der Alkaloïde zur Sprache, sodann in einer Sitzung des Marburger ärztlichen Vereins. Die Widersprüche der Dorpater Publication zu den älteren Darlegungen von Krombholz, Boudier u. a. Forschern über die Wirkung des Fliegenpilzes verschwieg Herr Professor Falck bei keiner seiner Besprechungen; im Gegentheil betonte er sie in seinen Vorlesungen so stark, dass man sofort erkennen konnte, er werde sich nicht damit zufrieden geben, die Controversen zur Sprache gebracht zu haben.

Professor Falck glaubte im Herbste 1869 sich von den Zweifeln befreien zu müssen, die ihm das Studium der Schmiedeberg-Koppe'schen Schrift und die Vergleichung des Inhalts derselben mit den Berichten der älteren Forscher über die Wirkung der Giftschwämme eingebracht hatte. Er glaubte dabei einen anderen Weg betreten zu müssen als die, welche ihre wissenschaftlichen Zweifel mit blosser Tinte bannen. Mein verehrter Lehrer liess im September 1869 so viel Fliegenschwämme sammeln, als in der Nähe von Marburg zu finden waren. Er schnitt sie selbst alle klein, breitete sie auf Hürden aus, liess sie in einem Trockenzimmer bei einer Temperatur von etwa 30° R. trocknen und verwandelte die glasigen Rückstände in ein feines Pulver und verwahrte dieses in gut verschlossenen Flaschen.

Anfangs November 1869 begann Herr stud. med. F. A. Falck die Darstellung des Muscarins aus dem gesammelten Materiale im chemischen Laboratorium der Universität und vollführte diese im Verlaufe von einigen Wochen. Im Januar 1870 stellte der eben genannte Herr seinem Vater verschiedene aus den

Fliegenschwämmen dargestellte Präparate vor, darunter auch eine kleine Menge chemisch reines Muscarin und eine Flasche nicht ganz reine Muscarinlösung mit der Etiquette No. VIII.

Erst im Februar 1870 konnte die Prüfung der Wirkung der kleinen Menge Muscarin im Laboratorium des Marburger pharmakologischen Instituts vorgenommen werden. Studiosus Falck injicirte etwas davon einem mittelschlägigen Kaninchen unter das Fell. Das Thier starb nach einigen wenigen Minuten und bot zuvor einen starken Speichelfluss. Auch eine Katze wurde zu diesen ersten Prüfungen verwendet, die ebenfalls bald nach der subcutanen Application des Präparates starb. Da diese beiden Versuche keinen Zweifel darüber liessen, dass die Darstellung des Muscarins aus den getrockneten Fliegenschwämmen gelungen war, so musste jetzt die Frage beantwortet werden, ob das in der Flasche No. VIII. enthaltene rohe Muscarin durch Ausfällen und weitere Verarbeitung des Präcipitats in reines Muscarin sollte verwandelt werden. Diese vom Sohne aufgeworfene Frage wurde vom Vater verneinend beantwortet. Es lag daran die ganze Menge des in der Flasche No. VIII. enthaltenen Muscarins zu Thierversuchen zu verwenden und jede Einbusse zu vermeiden, und desshalb wurde das Anerbieten das rohe Muscarin in reines zu verwandeln, abgelehnt.

Da Herr Professor Falck im Februar und März 1870 durch andere dringende Arbeiten abgehalten war, den Inhalt der Flasche No. VIII. bei Thieren zu verwenden, so wurde diese Prüfung bis in den April verschoben, jetzt aber mit dem grössten Eifer betrieben. Die ersten Versuche mit dem rohen Muscarin stellte wieder Herr Studiosus Falck im Beisein seines Vaters in den ersten Tagen des April an. Da die Wirkung der Flüssigkeit Alle, welche bei den Versuchen zugegen sein durften, in Erstaunen setzte, so nahm Herr Prof. Falck die Fortsetzung der Versuche selbst in die Hand.

In der zweiten Hälfte des April 1870 ging ich den eben genannten Herrn um die Erlaubniss an, im Laboratorium seines Instituts eine Experimentaluntersuchung zur Ausarbeitung einer Inaugural-Dissertation führen zu dürfen. Er liess mir die

Wahl unter einer Mannigfaltigkeit von Aufgaben. Unter anderen wurde mir anheimgestellt, ob ich mich an den Versuchen zur Prüfung der Wirkung des Muscarins betheiligen und die Resultate für meine Dissertation benutzen wolle. Grade auf diesen Vorschlag ging ich um so lieber ein, als mich der Anblick einiger mit Muscarin vergifteter Thiere davon überzeugt hatte, dass dasselbe ein höchst interessantes Gift, ich möchte selbst die Behauptung wagen, das interessanteste von allen jetzt gekannten Giften ist.

Nachdem ich mich für die Untersuchung der Wirkung des Muscarins Herrn Professor Falck zur Verfügung gestellt hatte, liess mich derselbe an allen Versuchen Theil nehmen, die während der Monate Mai, Juni und Juli 1870 im Marburger pharmakologischen Institute mit dem genannten Alkaloïde an Thieren angestellt wurden.

In der 2. Woche Juli 1870 war die Experimentaluntersuchung über den Einfluss des Muscarins auf die thierische Organisation soweit gediehen, dass mir Herr Professor Falck rieth, die gesammelten Protocolle zu einer Dissertation zu verarbeiten. Ich hatte mich eben daran gemacht, dieses zu thun und bereits eine Uebersichtstafel über sämmtliche Versuche ausgearbeitet, als die höchst überraschende Kriegserklärung kam. Ich unterzog mich jetzt schleunigst dem Rigorosum, nahm nach Abgabe des Versprechens die Dissertation nachzuliefern, die Würde eines Doctors der Medicin an, und stellte mich sodann meinen militärischen Vorgesetzten zur Verfügung. Der Krieg führte mich bis zu den Ufern der Loire. Zurückgekehrt nach errungenem Frieden aus dem welschen Lande in das Vaterhaus, hielt ich für meine erste Pflicht die verheissene Dissertation nachzuliefern. Ich begab mich desshalb im Sommer 1871 wieder nach Marburg, um Herrn Professor Falck zu fragen, ob er noch gewillt sei, mir die Protocolle über die mit dem Muscarin an Thieren angestellten Versuche zur Bearbeitung für meine Dissertation zu überlassen. Ich erhielt den günstigsten Bescheid.

Ich glaube im Folgenden Folgendes erörtern zu müssen:

Im *Vorberichte* werde ich die Eigenschaften des Muscarins und seiner Salze zunächst besprechen. Die Kenntniss derselben

glaube ich bei meinen geehrten Lesern nicht voraussetzen zu dürfen. Ferner will ich in dem Vorberichte angeben, wie sowohl Schmiedeberg als auch Falck, der Sohn, das Muscarin darstellten und wie die Muscarinlösung No. VIII, mit der im Marburger pharmakologischen Laboratorium die meisten Thierversuche angestellt wurden, beschaffen war.

Im *Hauptberichte* werde ich die Ergebnisse der mit dem Muscarin an Thieren angestellten Versuche kurz zusammenstellen und besprechen. Dabei werde ich zunächst die Intensität der Wirkung des Muscarins oder, was auf dasselbe hinauskommt, die Gefährlichkeit desselben erörtern. Dann muss ich die Ergebnisse der Sectionen der mit Muscarin getödteten Säugethiere in einen allgemeinen Bericht zusammenfassen. Das allgemeine Bild der Muscarinvergiftung glaube ich mit Rücksicht auf das, was Schmiedeberg geleistet hat, nicht erörtern zu sollen. Den Einfluss des Muscarins auf die verschiedenen Organe und Systeme, auf das Herz, die Speicheldrüsen, den Darm, die Iris und auf die Quellen der thierischen Wärme glaube ich besonders abhandeln zu müssen. Zum Schlusse werde ich das antagonistische Verhältniss der Wirkungen des Muscarins und Atropins gebührend beleuchten. Mit der Erkenntniss desselben wurde ein Schritt vorwärts gethan, der weit über das Gebiet der nächsten Specialitäten, über das Gebiet der Muscarinwirkungslehre, ja selbst über das Gebiet der Toxicologie und Pharmacodynamik, selbst über das Gebiet der Stoffwirkungslehre hinwegreicht. *Ein Specificum wurde gefunden und seine Wirkung in Wahrheit erklärt, das ist der Fortschritt, von dem ich jetzt rede!* Sollte diese Eroberung auf dem Gebiete der Wissenschaft nicht zu weiteren Erwerbungen führen? Ich bin davon so fest überzeugt, dass ich in der Erkenntniss des antagonistischen Verhältnisses der Wirkungen des Muscarins und Atropins den *Ausgangspunkt einer ganz neuen, rationellen Therapie der Infectionskrankheiten* erblicke.

Erster Abschnitt.

Vorbericht.

Etwas über die Eigenschaften des Muscarins.

Studiosus Falck durfte mit dem ihm überlieferten Material der getrockneten Fliegenpilze nicht so umgehen, um neue Studien über die Eigenschaften des Muscarins machen zu können. Er begnügte sich damit, die wichtigsten Angaben von Schmiedeberg über die Eigenschaften des Muscarins zu vergleichen und er hat Alles den Angaben des genannten Forschers entsprechend gefunden. Wir gehen somit auf diese Quelle zurück.

Das freie unverbundene Muscarin stellt eine farblose, syrupartige, geruch- und geschmacklose, in Wasser und absolutem Alkohol in jedem Verhältnisse lösliche, in Aether unlösliche, in Chloroform nur sehr wenig lösliche Masse dar. Sie reagirt stark alkalisch und wird beim Stehen über Schwefelsäure allmählich krystallinisch; an die Luft gebracht, zerfliesst sie aber sofort wieder.

Beim Erwärmen wird die trockne krystallinische Masse zunächst flüssig und beginnt bei ungefähr 80° C. sich etwas zu bräunen. Ueber 100° C. erhitzt wird die Basis fest, schmilzt sodann beim stärkeren Erwärmen abermals unter Entwicklung eines schwachen, tabakähnlichen Geruchs und verbrennt ohne Neigung zum Sublimiren.

Durch 5—10 Minuten lang fortgesetztes Kochen mit verdünnter Kalilösung wird das Muscarin nicht verändert, wenigstens bleibt die Flüssigkeit völlig farblos und klar und gibt nach dem Ansäuren mit Schwefelsäure wie zuvor die Reaction mit Kaliumwismuthjodid. Aehnlich verhält es sich beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure.

Beim Erhitzen des Muscarins mit feuchtem Kalihydrat tritt Anfangs ein schwacher Geruch nach verbranntem Leim, beim weiteren Erhitzen ein ziemlich starker, widerlicher, eigenthümlich fisch- oder fischthranähnlicher Geruch auf und dann entwickelt sich in reichlicher Menge Ammoniak. Eine Bräunung und Schwärzung des schmelzenden Kalihydrats findet erst bei längerem Erhitzen statt.

Beim Erhitzen des schwefelsauren Muscarins tritt gegen 100° C. eine leichte Bräunung ein, die bis 130° C. ziemlich unverändert bleibt; dann beginnt stärkere Bräunung, wobei sich bei 150—160° C. ein brenzlicher Geruch entwickelt. Beim weiteren Erhitzen schmilzt die Masse unter Schwärzung und Auftreten jenes tabakähnlichen Geruchs.

Concentrirte Schwefelsäure für sich oder mit etwas Salpetersäure gemischt, gibt weder beim Stehen, noch beim Erwärmen eine Farbenveränderung. Erst beim beginnenden Verdampfen der Schwefelsäure tritt Bräunung ein.

Auch ein Gemisch von Manganhyperoxyd und concentrirter Schwefelsäure gibt keine Reaction.

Chlorwasser bringt keine Farbenveränderung hervor.

In einer Mischung von saurem chromsaurem Kali mit concentrirter Schwefelsäure tritt Reduction von Chromsäure zu Chromoxyd ein.

Uebermangansaures Kali wird in der Lösung des schwefelsauren Muscarins allmählich unter Abscheidung von Manganoxyd zersetzt.

Bromwasser im Ueberschuss erzeugt einen gelben Niederschlag, der sehr bald verschwindet, worauf die Flüssigkeit anfangs gelb gefärbt, nach einiger Zeit vollkommen farblos erscheint. Bringt man einen Tropfen der syrupartigen Masse des schwefelsauren Muscarins unter eine Glasglocke, in der sich Bromdämpfe befinden, so färbt er sich bald gelb und trübt sich vom Rande aus, wie durch Bildung eines Niederschlags. Beim Stehen an freier Luft verschwindet zunächst die Trübung, sodann auch die Gelbfärbung und man hat unverändertes schwefelsaures Muscarin, das sich gegen Bromdämpfe wie zuvor verhält.

Jod-Jodkaliumlösung und wässrige Jodtinktur bringen in der Lösung des Muscarins keinen Niederschlag hervor.

Das Muscarin ist eine sehr starke Base; es bildet mit Kohlensäure eine Verbindung, die selbst beim Eindampfen in mässiger Wärme nur theilweise zersetzt wird, und fällt Kupfer- und Eisenoxyd aus ihren Lösungen.

In Wasser ganz unlösliche Verbindungen scheint das Muscarin mit Säure nicht zu bilden.

Das schwefelsaure Muscarin bildet, wie die freie Base, an der Luft eine syrupartige Masse, die im Exsiccator leicht krystallinisch wird. Die Krystalle zerfliessen sofort an der Luft und sind in absolutem Alcohol in jedem Verhältnisse löslich; die Lösung mit überschüssigem Ammoniak zur Trockne eingedampft, hinterlässt schwefelsaures Muscarin.

Gerbsäure fällt das Alkaloïd aus der schwefelsauren Lösung nicht; die freie Base gibt nur in concentrirteren Lösungen einen Niederschlag, der in einer grösseren Menge von Wasser oder auch von Alkohol löslich ist.

Kaliumquecksilberjodid gibt in concentrirteren sauren Lösungen einen amorphen gelben Niederschlag, der beim Stehen krystallinisch wird. In verdünnteren Lösungen bilden sich ziemlich grosse, gut ausgebildete, octaedrische, prächtig irisirende Krystalle, die sehr beständig, in Aether sehr schwer, leichter in Alcohol, sehr leicht in Jodkaliumlösung löslich sind. So lange der Niederschlag amorph ist, löst er sich in Aether und Alcohol ziemlich leicht.

Kaliumwismuthjodid gibt einen amorphen rothen Niederschlag, der sich beim Stehen in Krystalle verwandelt, welche in verdünnteren Lösungen makroskopisch und sehr beständig sind und im durchfallenden Lichte tief granatroth gefärbt erscheinen. Die Krystalle wie auch der amorphe Niederschlag sind unlöslich in Alcohol und Aether, sehr wenig löslich in Jodkaliumlösung.

Quecksilberchlorid lässt mässig concentrirte Lösungen des schwefelsauren Salzes anfangs unverändert, beim Stehen scheiden sich ziemlich grosse glänzende Krystalle aus.

Platinchlorid gibt auch beim Stehen keinen Niederschlag.

Goldchlorid gibt sofort einen feinkörnigen Niederschlag, ohne deutliche Krystallstructur.

Kaliumplatin- und Kaliumeisencyanür lassen die Lösungen des Muscarins unverändert.

Phosphormolybdänsäure erzeugt einen flockigen Niederschlag, der auch beim Stehen nicht krystallinisch wird.

Phosphorwolframsäure gibt einen feinkörnigen, nicht deutlich krystallinischen Niederschlag.

Von der Darstellung des Muscarins.

Schmiedeberg stellte das von ihm untersuchte Muscarin also dar:

Die im Herbste 1868 in der Umgegend von Dorpat gesammelten Fliegenpilze wurden frisch oder nach kurzem Stehen zusammen mit den Stielen in einer gewöhnlichen Pflanzenpresse ausgepresst. Der Pressrückstand oder Kuchen wurde mit Wasser angerührt und von Neuem ausgepresst. Die gewonnenen Flüssigkeiten wurden zusammengegossen und auf dem Wasserbade zur dicken Extractconsistenz eingedampft. Der Rückstand wurde mit nur wenig Wasser gelöst, so dass ein dünnflüssiger Syrup entstand. Derselbe wurde mit dem doppelten oder dreifachen Volumen starken Weingeistes versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltrirt, der Rückstand auf dem Filter mit wässrigem Alkohol erschöpft. Das mit der Waschflüssigkeit vereinigte Filtrat musste jetzt im Wasserbade vom Alkohol befreit werden. Zu diesem Ende wurde zunächst destillirt, dann wurde der Inhalt des Kolbens in eine flache Porzellanschale gegossen und mit dieser so lange auf dem Wasserbade gehalten, bis aller Alkohol verjagt war. Jetzt wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällt. Der Inhalt des Becherglases wurde darauf filtrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade bei mässiger Temperatur zu Syrupsconsistenz eingedampft, der Rückstand nach dem Vermischen mit Glaspulver möglichst stark eingetrocknet, mit absolutem Alkohol extrahirt, filtrirt und das Filtrat bei gelinder Wärme zur Trockne gebracht. Der in Wasser gelöste Rückstand wurde wieder mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällt, das Flüssige vom Festen abfiltrirt, das Filtrat zum Syrup eingedampft und mit einem Ueberschusse von Bleioxydhydrat versetzt und eingetrocknet. Der Rückstand wurde nunmehr mit absolutem Alkohol extrahirt, die filtrirte Lösung bis zur völligen Verjagung des Alkohols eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit soviel verdünnter Schwefelsäure versetzt, dass angenommen werden durfte, alle Basen seien in schwefelsaure Salze umgewandelt. — Nach dem Abfiltriren des schwefelsauren Bleis wurde die Flüssigkeit in einer verschlossenen Flasche so lange

mit immer neuen Mengen von Aether geschüttelt, bis die Essigsäure möglichst vollständig aus der wässrigen Flüssigkeit entfernt war. Nach dem Verdunsten des Aethers aus der Flüssigkeit und nach Tilgung der Säure in derselben durch Zusatz von Barytlösung bis zu mässig saurer Reaction wurde filtrirt. Das Filtrat wurde unmittelbar zur Isolirung des Muscarins benutzt.

Was Schmiedeberg grade über diesen Theil der Arbeit sagt, glaube ich wörtlich mittheilen zu müssen. Er spricht sich also aus:

„Zur Darstellung des Muscarins aus der in Wasser gelösten, mit Schwefelsäure angesäuerten und mit Thierkohle entfärbten syrupartigen Masse, kann man eine Lösung von *Kaliumquecksilberjodid* oder *Kaliumwismuthjodid* benutzen. Bei Anwendung der *ersteren Lösung* erhält man das Alkaloïd sehr rein, aber die Ausbeute ist eine geringere als beim Kaliumwismuthjodid, welches indess in geringerem Grade noch andere Stoffe mitzufällen scheint."

— — — — — — — — — — — — — —

„Um das Muscarin aus der Verbindung mit Jod und Quecksilber frei zu machen, hat sich folgendes Verfahren am zweckmässigsten erwiesen.

„Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt und mit schwefelsäurehaltigem Wasser gut ausgewaschen. Bei Anwendung von reinem Wasser findet unter Einwirkung der Luft eine Dunkelfärbung des Niederschlages statt, die wahrscheinlich von einer beginnenden Zersetzung abhängig ist. Den ausgewaschenen Niederschlag vertheilt man sodann in Wasser, setzt das gleiche Volum feuchten Barythydrats hinzu und leitet Schwefelwasserstoff ein. Der Zusatz von Barythydrat hat den Zweck, die Zersetzung des Niederschlages zu ermöglichen, da derselbe in neutraler oder saurer Lösung durch Schwefelwasserstoff nicht zersetzt wird. Auch Baryt allein ist nicht im Stande das Alkaloïd frei zu machen. Man nehme lieber zu viel als zu wenig Barythydrat, weil durch eine ungenügende Menge jener Zweck nur unvollkommen erreicht wird, während ein Ueberschuss nichts schadet, höchstens durch Bildung von Schwefelbaryum die Zersetzung etwas verzögert und einen

grösseren Verbrauch von der zunächst anzuwendenden Silberlösung erheischt. Nachdem so lange Schwefelwasserstoff durchgeleitet ist, dass die Flüssigkeit auch beim Umschütteln stark darnach riecht, und das Schwefelquecksilber sich als Niederschlag abgeschieden hat, filtrirt man und versetzt das Filtrat mit einem Ueberschuss von schwefelsaurem Silber, das man sich am besten durch Mischen von kohlensaurem Silber und Schwefelsäure bereitet, versetzt hierauf das Gemisch mit Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaction und filtrirt. Auf dem Filter bleiben Schwefelsilber, Jodsilber und schwefelsaures Baryum, während das Filtrat Muscarin und schwefelsaures Silber in Lösung enthält. Zur Entfernung des letzteren versetzt man die Flüssigkeit im Ueberschuss mit Barythydrat, filtrirt und leitet Kohlensäure ein. Das Filtrat vom kohlensauren Baryum ist meist wasserhell oder kaum merklich gelb gefärbt, reagirt bei hinlänglich langem Einleiten von Kohlensäure neutral oder schwach sauer und entwickelt mit Säuren Kohlensäure. Man lässt hierauf die Flüssigkeit an einem warmen Orte zur Trockne verdunsten, löst den Rückstand in absolutem Alkohol und filtrirt. Nach dem Verdunsten über Schwefelsäure hinterbleibt ein gelblich oder schwach bräunlich gefärbter, seltener farbloser, sehr hygroskopischer Syrup, der beim Stehen über Schwefelsäure, wenn das Eintrocknen nicht zu rasch erfolgt, sich in eine aus dünnen Plättchen bestehende Krystallmasse umwandelt. Diese Krystalle zerfliessen an der Luft fast momentan, so dass eine Isolirung und nähere Untersuchung derselben nicht möglich ist. Die nach dem Eindampfen der ursprünglichen Lösung sowie nach dem Zerfliessen der Krystallmasse hinterbleibende syrupartige Masse reagirt sehr stark alkalisch und entwickelt auf Zusatz von Säuren Kohlensäure. Beim längeren Stehen über Schwefelsäure, besonders aber beim Versuch, die Masse bei höherer Temperatur zu trocknen, findet eine Bräunung statt.

„Wenn man die ursprüngliche Lösung, statt sie durch Kohlensäure vom Baryt zu befreien, sorgfältig mit Schwefelsäure neutralisirt, vom schwefelsauren Baryum abfiltrirt und an einem warmen Orte allmählich eindampfen lässt, wobei man von Zeit zu Zeit die Reaction wenn nöthig durch Schwefel-

säure oder Barytlösung corrigirt, sodann den Rückstand in absolutem Alkohol löst und die Lösung über Schwefelsäure verdunsten lässt, so erhält man als Rückstand eine syrupartige Masse, die sehr bald krystallinisch wird, oder es hinterbleibt wohl auch sofort nach dem Verdunsten eine Krystallmasse, die an der Luft sogleich zerfliesst. Falls dieselbe etwas gefärbt erscheint, so löst man sie in Wasser und entfärbt mit gereinigter Thierkohle, wodurch die Flüssigkeit vollkommen wasserhell wird und beim Verdunsten im Vacuum über Schwefelsäure einen farblosen oder spurenhaft gelblich gefärbten Syrup hinterlässt, der sich in jene zerfliessliche Krystallmasse umwandelt.

„Falls die syrupartige Masse sehr dunkel erscheint und auch durch Thierkohle nicht entfärbt werden kann, so bleibt nichts übrig, als die Fällung mit Kaliumquecksilberjodid zu wiederholen.

„Das Freimachen des Muscarins aus der Kaliumwismuthjodid-Verbindung geschieht ganz in derselben Weise.“

Schmiedeberg bespricht auch die Darstellung der beiden Fällungsmittel: des Kaliumquecksilberjodids und des Kaliumwismuthjodids, da darauf sehr viel ankommt. Ich muss die, welche Muscarin darstellen wollen, auf diese Vorschriften verweisen. Die von Schmiedeberg befolgte Methode der Muscarin-Darstellung ist wie er selbst zugesteht, weder einfach noch bequem. Die Ausbeute davon ist auch nur sehr gering. *1 Kil. consistentes Fliegenpilzextract lieferte etwa 0,7 bis 0,8 Grm. schwefelsaures Muscarin.*

Auf Seite 9 seiner Publication gesteht Schmiedeberg, dass er bei zukünftigen Darstellungen des Muscarins einen anderen, als den betretenen Weg einschlagen werde. Er spricht sich darüber also aus:

„Nach der Erfahrung, die wir in einem freilich vereinzelten Falle gemacht, würden wir in Zukunft bei der Darstellung des Muscarins nicht ein Extract aus den frischen Pilzen bereiten, sondern dieselben bei mässiger Temperatur oder an der Luft trocknen, pulvern, mit starkem Alkohol wiederholt extrahiren, die alkoholischen Auszüge verdampfen, den Rückstand in Wasser lösen und durch Filtriren das Fett entfernen. Nach dem Be-

handeln mit Bleiessig und Ammoniak und Entfernen des überschüssigen Bleies mit Schwefelsäure, erhält man eine gelblich gefärbte Lösung, die so rein ist, dass sie unmittelbar zum Ausfällen des Alkaloïds durch Kaliumquecksilber- oder Kaliumwismuthjodid benutzt werden kann. Auch beim Eindampfen dieser Lösung zur Trockne (nach dem Neutralisiren), tritt eine merkliche Dunkelfärbung nicht ein, wie das bei dem von uns benutzten Extract stets der Fall zu sein pflegt. Durch dieses Verfahren vermeidet man jedenfalls eine theilweise Zersetzung des Alkaloïds, die namentlich beim Eindampfen und Eintrocknen des Extracts mit Bleioxyd wohl stets eintreten wird. Wir konnten in dieser Weise aus 30 Grm. getrockneter Fliegenpilze, die nach vorhandenen Aufzeichnungen seit mindestens 30 Jahren in der Sammlung des hiesigen pharmakologischen Instituts aufbewahrt waren, 0,006 Grm. reines, trocknes, schwefelsaures Muscarin darstellen."

Studiosus Falck erstattete folgenden Bericht über das von ihm dargestellte Muscarin: „Die im Herbst 1869 gesammelten Fliegenschwämme wurden getrocknet und fein gepulvert. Die Menge des Pulvers betrug circa 900 Gramm. Es befand sich in einem geräumigen Glaskolben vereinigt. Es wurde mit kochendem Alkohol so lange ausgezogen, als es noch merkliche Mengen von löslichen Stoffen hergab. Die spirituöse Flüssigkeit wurde alsdann heiss filtrirt. Das etwas sauer reagirende Filtrat schied beim Erkalten eine schmierige Masse aus."

„Die kalt gewordenen Alkoholextracte wurden vereinigt und durch Destillation vom Alkohol befreit. Das in dieser Weise concentrirte Extract, wurde mit heissem Wasser mehrmals ausgezogen, wobei eine dunkelbraune schmierige Masse ungelöst zurückblieb. Durch Filtriren wurde diese vom Flüssigen getrennt, der Rückstand ausgewaschen und das Filtrat durch Verdampfen etwas concentrirt. Dieses und die Waschwässer wurden darauf durch Ausfällen mit essigsaurem Blei und Ammoniak von den Salzen und den meisten nicht-alcaloïdischen Stoffen befreit. Sodann wurde die Flüssigkeit durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas von dem überschüssigen Blei befreit und das Filtrat zur Vertreibung des absorbirten Schwefel-

wasserstoffgases und der Essigsäure auf dem Wasserbade eingeengt. Es besass eine hellbraune Farbe und hatte das specifische Gewicht = 1,066. Ein Theil dieser Flüssigkeit wurde zur Reindarstellung des Muscarins verwendet. Dabei kam die Schmiedeberg'sche Methode genau zur Anwendung."

Das Präparat, welches im Marburger pharmakologischen Institute bei allen im Folgenden zu besprechenden Thierversuchen zur Verwendung kam, hatte, wie schon bemerkt, das specifische Gewicht 1,066. Es befand sich in einer Flasche mit der Etiquette No. VIII. Es enthält 0,28 % Muscarin.

Zweiter Abschnitt.

Hauptbericht.

Ueber die Intensität der Wirkung des Muscarins.

Um über die Intensität der Wirkung des Muscarins in das Klare zu kommen, wurden keine besonderen Versuche angestellt, sondern die zur Kenntnissnahme der Erscheinungen der acuten Muscarinvergiftung veranstalteten Versuche so eingerichtet, dass die Energie der Wirkung des Gifts mit zur Klarheit kommen musste. Unsere Ergebnisse bezüglich der Energie der Wirkung des Muscarins sind also nur gelegentlich gesammelt. Ich bemerke dies ausdrücklich, damit man nicht denke, wir hätten das Muscarin massenhaft zur Beantwortung einer Frage von verhältnissmässig geringer Wichtigkeit drauf gehen lassen und der Beantwortung anderer wichtigerer Fragen entzogen. Das war durchaus nicht der Fall!

Ich gebe im Folgenden zunächst eine übersichtliche Zusammenstellung einiger Ergebnisse zahlreicher mit der Muscarinlösung No. VIII. an Säugethieren veranstalteter Versuche. Ich habe dabei nur die Versuche berücksichtigt, bei welchen die Thiere stark erkrankten oder schliesslich starben. Ausdrücklich hebe ich hervor, dass *die Application des Gifts in allen diesen Fällen subcutan geschah.*

Nr. des Versuchs.	Namen der benutzten Thiere.	Geschlecht.	Körpergewicht in Kilogr.	Angewandte Menge der Muscarinlösung Nr. VIII in CC.	Angewandte Menge des Muscarins in Milligr.	Ausgang des Versuchs.
1	Hund	Männchen	19,250	5	15	starb nach 77 Min.
2	„	„	15,900	5 + 1 = 6	18	wurde sehr krank.
3	„	Weibchen	12,550	7 + 3 = 10	30	
4	„	Männchen	10,500	5	15	starb nach 121 Min.
5	„	Weibchen	10,502	6	18	„ „ 29 „
6	„	„	10,202	15	45	„ „ 26 „
7	„	Männchen	9,000	5	15	„ „ 24 „
8	„	Weibchen	8,330	5	15	„ „ 38 „
9	„	„	7,620	unbestimmt	—	„ „ 91 „
10	„	„	4,300	1+0,5+0,5 +1+1+1 = 5	15	„ „ 239 „
11	„	„	3,890	2	6	
12	Katze	„	1	1 + 1 = 2	6	
13	„	Männchen	—	2+1+1=4	12	„ „ 198 „
14	Kaninchen	Weibchen	1,630	3 + 1 = 4	12	„ „ 96 „
15	„	Männchen	1,330	2	6	„ „ 104 „
16	„	Weibchen	1,205	1	3	„ „ 10 „
17	„	Männchen	1,200	2	6	„ „ 121 „
18	„	„	1,070	3	9	„ „ 32 „
19	„	Weibchen	0,880	2	6	„ „ 91 „
20	„	„	0,708	0,5	1,5	„ „ 69 „
21	„	Männchen	0,635	2	6	„ „ 6 „

Ein Kaninchen starb schon nach 6 Minuten. Es besass eine schwache Constitution und hatte dem entsprechend ein geringes Körpergewicht. Ein anderes viel stärkeres Kaninchen starb nach 10 Minuten. Diesen Intoxicationen von sehr geringer Dauer gegenüber sahen wir andere von verhältnissmässig langer Dauer. Ein Kaninchen starb nach 121 Minuten. Es hatte dasselbe Körpergewicht wie das nach 10 Minuten gestorbene Thier und hatte doppelt soviel Muscarin erhalten. Es ist nicht möglich alle Differenzen in der Zeitdauer der Intoxicationen zu erklären. Was man Giftwirkung nennt, ist ein Resultirendes: das Product der Vereinigung zahlreicher Factoren, die mit dem besten Willen nicht immer alle zu bemessen sind. Von den Hunden starben einige früher, andere später. Auch bei diesen Thieren kann man nicht immer angeben, wesshalb das so sein musste und nicht anders sein konnte.

Unsere Beobachtungen über das Absterben der Katzen sind nicht zahlreich genug, um darauf einen allgemeinen Satz zu stützen. Aber Schmiedeberg überzeugte sich, dass Katzen mit Dosen von 8—12 Milligramm Muscarin in Zeit von 10—15 Minuten getödtet werden können. Dieses Ergebniss stimmt mit dem was wir bei unseren Thieren überhaupt sahen, gut überein.

Am Ende dieser Besprechung glaube ich ein Protocoll mittheilen zu müssen, welches den raschen Verlauf einer acuten Muscarinvergiftung so recht deutlich illustrirt. Es wurde bei dem Kaninchen des 21. Versuchs (s. die vorhergehende Tabelle) aufgenommen und lautet also:

Protocoll. 4 Uhr 28 Min. Einspritzung von 2 CC. Muscarinlösung No. VIII in den Unterhautzellstoff des Rückens eines männlichen 635 Gramm schweren Kaninchens.

4 U. 30 M. Sitzt mit starkem Speichelflusse auf dem Tische, hält den Kopf aufrecht; der Speichel fliesst in langen Fäden aus dem Maul. Auch hat das Thier etwas Koth entleert und etwas Urin laufen lassen.

4 U. 32 M. Respiration frequent, Speichelfluss dauert fort.

4 U. 33 M. Fällt auf die linke Seite, macht luftschnappende Bewegungen, Pupillen weit.

4 U. 34 M. Das Thier ist gestorben.

4 U. 35 M. Die Pupillen werden ganz eng.

Die Ergebnisse der Sectionen der mit Muscarin getödteten Säugethiere.

Der einsichtsvollste Schriftsteller über die kryptogamischen Giftgewächse, Professor Ph. Phoebus schloss im Jahre 1838 den Abschnitt „Wirkung" im Artikel „Fliegenpilz" in seiner bekannten Abhandlung mit dem Satze: „brauchbare Resultate von Leichenöffnungen haben wir noch nicht aufzuweisen." In der Zwischenzeit wurden zwar einige an Fliegenpilzvergiftung gestorbene Menschen secirt, aber dabei gewann die Wissenschaft nur wenig. Der gründliche Forscher über das Muscarin und seine Wirkung, Schmiedeberg in Dorpat secirte sicher alle mit Muscarin getödteten Säugethiere, aber die gewonnenen Ergebnisse stellte er nicht in einem besonderen Abschnitte zusammen, sondern flocht sie in den Bericht über die physiologischen Wirkungen des Muscarins ein. Auf keinen Fall ist das eine bequeme Information über die Autopsie. Ich werde im Folgenden die Ergebnisse der Sectionen der hier in Marburg

mit Muscarin getödteten Säugethiere kurz und gedrängt und möglichst übersichtlich zusammenstellen. Es handelt sich dabei um 8 Hunde, 2 Katzen und 8 Kaninchen, also um 18 Stück Säugethiere. Ich beginne mit der Betrachtung der Applicationsstellen, wende mich sodann zur Inspection der Schädel und der Centren des Nervensystems, fahre mit der Betrachtung der Brust fort und endige mit der Inspection des Unterleibs.

Die Leichen der mit Muscarin vergifteten Säugethiere wogen durchweg weniger als dieselben Thiere zur Zeit der Application des Alkaloïds. Diese constante Körpergewichtsverminderung erklärt sich sehr einfach aus der Wirkung des Muscarins, welches bei lebenden Thieren viele Ausleerungen schafft. Die stärkste von uns beobachtete Gewichtsabnahme betrug 280 Gramm. Sie kam beim Hunde No. 4 (die Nummer bezieht sich auf die bereits vorgeführte Tabelle) vor.

Sämmtliche mit Muscarin getödteten Säugethiere wurden starr, einige früher andere später. Die spärlichen Notizen über die Zeit des Eintritts der Starre will ich unerwähnt lassen.

Die Felle der Säugethiere boten kaum etwas Erwähnenswerthes dar. Selten war etwas Muscarinlösung durch die Nähte der Oeffnungen, durch welche die Einspritzungen gemacht worden waren, hindurchgedrungen und hatte die äussere Umgebung etwas angefeuchtet. Entzündung des Coriums kam nicht vor.

Der Unterhautzellstoff war an der Stelle, an welcher die Einspritzung stattgefunden hatte, feuchter als sonst. Er enthielt Residuen der Muscarinlösung, da diese in keinem Falle alle resorbirt worden war. In den meisten Fällen sah der infiltrirte Zellstoff braun gefärbt aus, was von der Farbe der Lösung des rohen Alkaloïds herrührte. In vielen Fällen war der infiltrirte Zellstoff so recht sulzig, gallertartig. In manchen Fällen zeigte sich neben dem Oedem des Zellstoffs Emphysem, das von eingespritzter Luft herrührte. Zur völligen Entleerung der Injectionsspritze von den Resten der Muscarinlösung musste mitunter eine mässige Lufteinspritzung ausgegeführt werden. Sie betrug in keinem Falle aber mehr als 1 CC.

Der Unterhautzellstoff ausserhalb der Applicationsstellen war immer wasserärmer, als da, wo die Einspritzung gemacht

wurde, ferner weiss, glänzend und elastisch. Entzündungen und Abscesse kamen darin nicht vor; auch von Blutungen wurde nichts bemerkt.

Die Hirnhüllen der Säugethiere verhielten sich verschieden. Bei einem Kaninchen (No. 16) waren sie fast ganz blutleer. Bei den übrigen Thieren enthielten sie mehr weniger Blut. Die Hüllen des Gehirns des Hundes No. 10 waren strotzend injicirt.

Die Gehirne der Säugethiere liessen ebenfalls Verschiedenes erkennen. Das Gehirn des Kaninchens No. 16 war blutleer; auf den Durchschnitten desselben sah man keine Blutpunkte. Die Gehirne der übrigen Kaninchen waren mit mehr weniger zahlreichen Blutpunkten auf den Schnittflächen versehen. Die Gehirne der Hunde verhielten sich übereinstimmend. Die Durchschnitte des Gehirns des Hundes No. 7 liessen sparsame, die des Hundes No. 10 zahlreiche, die des Hundes No. 8 sehr zahlreiche Blutpunkte bemerken. Die Hirnventrikel waren meistens leer oder enthielten eine geringe Menge Flüssigkeit. Der Hund No. 8 verhielt sich entgegengesetzt; er liess grössere Mengen seröser Flüssigkeit in den Hirnventrikeln wahrnehmen. Die Durchschnitte des kleinen Gehirns und des verlängerten Marks liessen auch Blutpunkte erkennen, in der Mehrzahl der Fälle viele. Die Basis Cranii und der Wirbelkanal des 8. Hundes boten auffallende Mengen seröser Flüssigkeit.

Die Herzbeutel enthielten meistens nur kleine Mengen seröser Flüssigkeit. Der Herzbeutel des Hundes No. 1 bot ausnahmsweise grössere Mengen seröser Flüssigkeit dar. Die Leiche hatte aber 24 Stunden gelegen.

Die Herzen der Kaninchen erwiesen sich ausgedehnt, boten injicirte Kranzadern und enthielten viel schwarzrothes, zuweilen nur flüssiges, meistens theils flüssiges, theils geronnenes Blut. Der atmosphärischen Luft ausgesetzt, wurde dasselbe hochroth. Die Katzenherzen waren kaum verschieden von den Kaninchenherzen, aber die Herzen der Hunde verhielten sich abweichend. Der linke Ventrikel der meisten Hundeherzen war contrahirt und fest und enthielt nur wenig Blut. In wenigen Fällen zeigte der linke Ventrikel mehr Blut und war mehr distentirt. In einem Falle (No. 8) war das ganze linke Herz recht dis-

tentirt, es war prall mit Blut erfüllt. Die linken Vorhöfe waren meistens ausgedehnt. Uebereinstimmend verhielten sich die rechten Herzen der Hunde; sie waren ausgedehnt und enthielten immer viel dunkelrothes Blut, das meistens theilweise geronnen war. Manchmal sah das mehr flüssige Blut wie Theer aus, das geronnene Blut manchmal wie Himbeergelée.

Dass das Blut im Herzen überall auch im linken schwarzroth gefärbt war, muss besonders hervorgehoben werden. Bekanntlich ist es in gesunden Tagen hier immer scharlachroth.

Die Athmungswerkzeuge der Säugethiere waren verschieden. Die Lungen der Kaninchen füllten den Brustraum aus, waren entwickelt, man kann sagen mehr weniger vollständig ballonartig entwickelt, pfirsichroth, seltener weiss gefärbt und liessen beim Einschneiden, besonders aus den Oeffnungen der grossen Gefässe das vom Herzen ausgestaute Blut reichlich ausfliessen. Das Parenchym war weiss. Die Ränder der Lungen zeigten hier und dort emphysematöse Entwicklungen.

Von ganz ähnlicher Beschaffenheit waren die Lungen der Katzen und zahlreicher Hunde. Ich will hier gleich den ausgeprägtesten Fall besprechen. Es kam bei dem Hunde No. IV vor. Die Lungen desselben waren so recht ballonartig entwickelt, sahen weiss aus, schwammen auf Wasser und lieferten unter Wasser versenkt gepresst eine grosse Menge Luftblasen. Die Ränder der Lungen waren sehr scharf. Von fast ganz übereinstimmender Beschaffenheit waren die Lungen des Hundes No. 8, aber sie liessen auch grosse emphysematöse Blasen erkennen.

Diesen aufgeblähten Lungen gegenüber kamen auch nicht aufgeblähte collabirte Lungen vor, so bei den Hunden No. 1, 5 und 7. Sie lagen im hinteren Brustraum, etwa Milz- oder Zungenförmig. Die Durchschnitte derselben bluteten stark, aber das Parenchym war doch weiss, während die Oberflächen der Lungen scharlachroth aussahen. An diesen Lungen kamen weder Emphyseme, noch Oedeme vor.

Die Luftwege der Säugethiere erwiesen sich immer wegsam.

Die Speiseröhren waren weiss und nirgends injicirt, aber feuchter als sonst.

Die Mägen der Säugethiere verhielten sich ziemlich über-

einstimmend. Sie enthielten ohne Ausnahme Speisen, einige mehr andere weniger. Einzelne Mägen enthielten auch Luft und secernirte Flüssigkeiten, die meistens braun aussahen. Die Aussenseiten der Mägen waren alle weiss, die Muskelhäute gespannt, nicht relaxirt, die Schleimhäute waren mehr weniger gerunzelt, entweder ganz oder stellenweise mehr oder weniger intensiv geröthet. Bei einigen Mägen sah man keine eigentliche Blutinjection der Gefässe, sondern das, was man Hämatininjection nennt.

Die dünnen Därme der Hunde verhielten sich verschieden. Nur bei sehr wenigen Thieren war die Schleimhaut entweder gar nicht (No. 2) oder nur schwach geröthet (No. 6). Die meisten Thiere liessen eine Injection der Darmschleimhaut erkennen, die von oben nach unten ihre Stärke einbüsste. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarms war alsdann wie mit Carminlack bestrichen und mit einer blutigen Brühe überdeckt. Die weiter nach unten gelegenen Theile des Dünndarms waren immer weniger geröthet, als die in der Nähe des Magens befindlichen.

Der Inhalt des Dünndarms war fast in allen Fällen flüssig, meistens blutig, selten gelb gefärbt.

Das Dünndarmrohr erwies sich nur selten extentirt und enthielt alsdann Gase, in der Regel war es ungleichmässig contrahirt nnd bot einen bunten Wechsel von eingeschnürten und erweiterten Stellen. Die äussere Oberfläche des Dünndarms war niemals entzündet.

Die dicken Därme der Säugethiere waren meistens leer, selten mit Fäces gefüllt. Die Farbe der letzteren war verschieden, entweder gelb oder braun oder grün.

Auch die Consistenz war verschieden; sie waren entweder fest oder breiig. Die Häute waren meistens weiss und contrahirt. In einzelnen Fällen bemerkte man etwas geröthete und gerunzelte Schleimhäute.

Die Bauchspeicheldrüsen zeigten sich meistens röthlich gefärbt und ziemlich blutreich.

Die Lebern aller Säugethiere waren entweder blutreich, oder sehr blutreich und dunkelkirschroth gefärbt. Die Gallenblasen waren strotzend erfüllt.

Die Milzen waren verschieden. Bei einem Hunde (No. 1) ergab sich eine sehr stark emphysematöse Milz, aber der Cadaver roch schon übel. Die Milzen einiger Hunde (No. 5, 6 und 7) waren hökerich, derb, fest und doch nicht sehr blutreich. Die Milzen der übrigen Säugethiere waren schlaff, bläulichroth gefärbt, zähe und nicht blutleer. Die Durchschnitte waren alsdann dunkelroth gefärbt.

Die Nieren waren entweder blutreich oder sehr blutreich und entweder blauroth oder braunroth gefärbt. Auch waren sie meistens derb und fest.

Die meisten Harnblasen zeigten sich contrahirt, weiss, ohne Gefässentwicklung. Nur ein Cadaver (No. 4) enthielt 30 CC. gelben Urin in der Blase.

Die Muskeln der Hunde erwiesen sich durchweg braunroth gefärbt, die der Kaninchen weiss.

Ueber den Einfluss des Muscarins auf das lebende Herz.

Zur Kenntnissnahme des Einflusses des Muscarins auf das Herz stellte Schmiedeberg zahlreiche Versuche an, über die wir jetzt referiren müssen.

9 Frösche wurden mit verschiedenen Mengen von unverbundenem oder schwefelsaurem Muscarin so tractirt, dass das Alkaloïd in das Gefässsystem eingehen und mit dem Blute circuliren musste. Die Herzen der Thiere wurden entweder vor der Application des Giftes oder kurz nachher in sog. Fenster gelegt und beobachtet. Sie wurden alle afficirt.

Nummer des Versuchs.	Menge des applicirten Muscarins.		Beschreibung der Herzaffection.
	unverbundne.	schwefelsaure.	
	Milligr.	Milligr.	
I.	11	—	Das Herz wurde erst nach der Application blosgelegt, es stand still.
II.	6,5	—	Das Herz stand 2 Minuten nach der Application still.
III.	1,0	—	Das Herz stand unmittelbar nach der Application in der *Diastole* still.
IV.	0,5	—	Das Herz stand etwa 2 Minuten nach der Application still.

Nummer des Versuchs.	Menge des applicirten Muscarins.		Beschreibung der Herzaffection.
	unverbundne.	schwefelsaure.	
	Milligr.	Milligr.	
V.	—	0,125	Nach circa 25 Minuten stand das Herz *diastolisch* still, auf mechanische Reizung zog sich der Ventrikel wieder zusammen.
VI.	0,1	—	Nach 22 Minuten *diastolischer* Stillstand des Herzens.
VII.	0,05	—	Nach 9 Minuten *diastolischer* Stillstand des Herzens.
VIII.	0,05	—	Nach circa einer Stunde die Herzbewegung auf 2 Contractionen für die Minute heruntergekommen.
IX.	0,025	—	Das Herz bleibt öfter unbeweglich stehen, schlägt wieder und steht endlich *diastolisch* still.

Aus den Reflexionen Schmiedebergs über diese Versuche entnehmen wir Folgendes:

„In allen hier aufgeführten Versuchen ist mit Ausnahme des VIII. der Erfolg derselbe, es tritt im Verhältniss zur Menge des Giftes längere oder kürzere Zeit nach der Injection Stillstand des Herzens ein. Bei Gaben von $^1/_2$ Milligr. und darüber kann der Stillstand fast unmittelbar nach der Injection zu Stande kommen, während nach geringeren Mengen die Zahl der Herzcontractionen allmählig bis zum Aufhören derselben abnimmt. Doch ist die Zeit die bis zur Sistirung der Herzthätigkeit verfliesst nicht streng an die Giftmenge gebunden."

„Stets erfolgt der Stillstand in der Diastole des Herzens, welches ausgedehnt und strotzend mit Blut erfüllt ist."

„Prüft man nach dem völligen Eintreten der Ruhe des Herzens die Reizbarkeit desselben auf mechanische und electrische Reize, so findet man jene noch Stundenlang vollkommen erhalten. Schon auf blosse Berührung erfolgt eine einzelne vollständige Zusammenziehung des Ventrikels, die gleich wieder der diastolischen Stellung Platz macht. Nur nach grossen Gaben wie in Versuch I und II verharrt das Herz bei Anwendung stärkerer Reize selbst längere Zeit im contrahirten Zustande, ohne indess auch jetzt seine Reizbarkeit einzubüssen. Selten und wie es scheint nur nach geringen Gaben von Muscarin gelingt es durch Reizung mehrere auf einander folgende

Contractionen hervorzurufen. Dagegen genügt meist schon eine active Bewegung des Thieres oder die Reizung eines Muskels, um eine einzelne Contraction zu Stande zu bringen. Die Vorhöfe nehmen an diesen Zusammenziehungen nicht Theil, sie verharren vielmehr unverändert in ihrer diastolischen Stellung; nur Anfangs erfolgen auf stärkere electrische Reizung zuweilen unvollständige Contractionen. Dagegen tritt regelmässig auf Reizung der Vorhöfe eine Ventrikelcontraction ein."

Zur Deutung der festgestellten Erscheinungen sich wendend, erklärt Schmiedeberg das Muscarin für ein „*Herzgift*," d. h. für ein *Gift*, welches eingehend in gewisser Menge in den Organismus *das Herz zum Stillstand zwingt*. Es stelle aber das Herz weder durch Lähmung, noch durch tetanische Affection sondern in anderer Weise still. „Ganz anders" diese Worte gebraucht Schmiedeberg, „verhält sich das Muscarin. Dieses bringt weder einen Tetanus, noch eine Lähmung des Herzens hervor. Dass letztere nicht im Spiele ist, wird durch das lange Andauern der Reizbarkeit dargethan (I und V), die bei den herzlähmenden Giften sehr rasch erlischt, meist sogar gleichzeitig mit dem Aufhören der Herzthätigkeit. Es lässt sich daher schon hieraus schliessen, *dass die musculomotorische Kraft des Herzens durch das Muscarin nicht vernichtet, sondern nur unterdrückt, in ihrer Thätigkeitsäusserung gehemmt ist*. Dies kann aber nur durch Erhöhung der normalen Widerstände geschehen, die vom Vagus ausgehen; es muss derselbe durch das Gift in eine so hochgradige Erregung versetzt werden, dass das Herz wie bei electrischer Reizung zum Stillstand kommt. Der Sitz dieser Erregung der hemmenden Apparate kann aber nur im Herzen selbst gelegen sein, weil die Durchschneidung beider Vagi am Halse an den Wirkungen des Giftes auf das Herz gar nichts ändert; letzteres kommt ganz ebenso zum Stillstand, wie bei unversehrten Vagis."

Immer darauf bedacht, den Einfluss des Muscarins auf das Herz zur vollen Klarheit zu bringen, überlegte Schmiedeberg, ob Mittel vorhanden seien, die eingeführt in gewisser Menge in den Organismus die peripherischen Ausbreitungen der Vagi im Herzen zu lähmen, gegen jeden Reiz unempfind-

lich zu machen vermöchten. Ein solches Mittel glaubte er nach den Untersuchungen von Bezold und Bloebaum und den weiteren Untersuchungen von Bidder und Keuchel im Atropin erblicken zu müssen und der Plan zu einer neuen Untersuchung, zu einer Controlluntersuchung war gemacht. Bei den Versuchen X und XI versah Schmiedeberg 2 Frösche, jeden zunächst mit kleinen Mengen von Atropin und hernach, als die Wirkung des Alkaloïds eingetreten war, mit Muscarin. Die Herzen der Frösche sistirten ihre Bewegungen nicht, sondern schlugen so, als hätten die Frösche kein Muscarin erhalten. Bei weiteren Versuchen wurden die Frösche erst mit Muscarin und nach dem Eintritt der Wirkung dieses Alkaloïds mit Atropin versehen. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass das Atropin ein *Antagonist* des Muscarins ist.

„Es war ferner von grossem Interesse," sagt Schmiedeberg, „zu untersuchen, ob das Experiment auch in umgekehrter Ordnung gelingt, d. h. ob das durch Muscarin zum Stillstand gebrachte Froschherz durch Atropin wieder zum Schlagen gebracht werden kann. Ein derartiger Erfolg liess sich nach der aus den vorstehenden Versuchen gewonnenen Erfahrung fast mit Gewissheit voraussehen, unter der Bedingung, dass das Atropin im Stande sein werde, trotz der in Folge des Herzstillstandes unterdrückten Circulation zum Herzen vorzudringen. Eine directe Application von Atropin auf das Herz musste vermieden werden, um jede Reizung desselben auszuschliessen. Auch diese Versuche gelingen wider Erwarten gut. Es ist gleichgültig, wie lange das Herz unter der Einwirkung des Muscarins still gestanden hat, stets lässt sich seine Thätigkeit wieder hervorrufen, wenn die Reizbarkeit erhalten blieb. Oft treten die Herzcontractionen fast unmittelbar nach der Injection des Atropins ein, höchstens vergehen einige Minuten und nur wenn der Stillstand sehr lange gedauert, der Frosch vollständig reflexlos geworden ist, stellen sich die Pulsationen erst nach 5 bis 10 Minuten ein. Anfangs beschränken sich dieselben auf den Ventrikel, erst später nehmen auch die Vorhöfe an denselben Theil und zuletzt ist sowohl der Frequenz als dem Modus nach die normale Herzthätigkeit wieder hergestellt. Es würde überflüssig sein von

den zahlreichhn Versuchen auch nur einen aufzuführen, in welchem nach $^1/_2$ bis 1 stündiger Ruhe die Herzthätigkeit durch Atropin wieder in Gang gebracht werden konnte; keiner dieser Versuche misslingt; nur in wenigen erlangt das Herz seine frühere Schlagzahl nicht wieder, was nach längerem Stillstand die Regel bildet, wie das folgende Beispiel zeigt."

„XII. Versuch. Der Frosch aus dem Versuch V, der vollständig reflexlos ist, und dessen Herz nach $^1/_8$ Millgr. Muscarin von 12 h. 30 m. Vm. bis 5 h. 7 m. Nm. stillgestanden hat, erhält um 5 h. 8 m. 1 Millgr. Atropin."

„5 h. 14 m. Das Herz bleibt ruhig; auf mechanische Reizung eine regelmässige Contraction des Ventrikels."

„5 h. 16 m. Es beginnen von selbst rhythmische sehr ergiebige Ventrikelcontractionen."

„5 h. 20 m. 16 Contractionen in 1 m., an denen sich auch die Vorhöfe betheiligen."

„5 h. 25 m. 18 Herzcontractionen in 1 m."

6 h. 15 m. 22 Herzcontractionen in 1 m. Der Frosch reflexlos wie früher."

„Die ursprüngliche Anzahl der Herzcontractionen betrug 40—44 in 1 m."

In diesem Versuche konnte das Herz nach mehr als $4^1/_2$ stündigem Stillstand und nach völligem Erlöschen der Gehirn- und Rückenmarkfunctionen zu neuer Thätigkeit veranlasst werden. Es vergehen 8 m. nach der Injection, bevor die ersten Contractionen sich einstellen, die dann sehr allmählich an Zahl zu nehmen, ein Verhalten, welches durch das langsame Vordringen des Atropins zum Herzen zu erklären ist.

Kein physiologisch gebildeter Arzt vermag zu verkennen, dass die Lehren Schmiedebergs bezüglich der Wirkung des Muscarins auf das Herz, wenn sie wahr sind, eine grosse Wichtigkeit besitzen und diese Ueberzeugung bestimmte uns mit Muscarin zahlreiche Versuche an Fröschen und ausgeschnittenen Froschherzen im Marburger pharmakologischen Laboratorium anzustellen.

Zunächst wurden eben eingefangene Frösche auf Brettchen so befestigt, dass sie mit ihren Rücken die Hölzer berührten und die Brustbeine nach oben gekehrt lagen. Dann

wurden die Thiere so operirt, dass ihre Herzen in sog. Fenster zu liegen kamen, auch die Herzbeutel entfernt und die beobachteten Contractionen der Herzen aufgeschrieben. Waren die Thiere ruhig und die Bewegungen der Herzen constant geworden, so geschah die subcutane Injection des Muscarins mit der Pravatz'schen Spritze. Sodann wurden die Thiere, besonders aber ihre Herzen weiter beobachtet und die Bemerkungen protocollirt. Wir erhielten so an die 20 Protocolle, die unmöglich hier alle wiedergegeben werden können. Es genügt auch zu sagen, *dass wir grade so wie* Schmiedeberg *zum Stillsand gekommene Herzen mit schwefelsaurem Atropin wieder zu ihren gewöhnlichen Bewegungen zurückführen und dass wir mit Muscarin die Herzen der Frösche ganz nach unseren Wünschen schnell oder allmählich zum Stillstand bringen konnten. Wir sahen auch die diastolischen Stellungen der Herzen, wenn sie durch Muscarin zum Stillstand gekommen waren. Ich kann in dieser Beziehung alles bestätigen, was* Schmiedeberg *lehrte.* Ob aber die Vagusendigungen im Herzen die Theile sind, welche den Stillstand bedingen, darüber sind wir im Zweifel und diese Zweifel konnten wir selbst bei der Wiederholung fast aller von Schmiedeberg angestellter Versuche nicht los werden. Wir halten dafür, dass das Muscarin den Stillstand des Herzens nicht von den Vagusendigungen aus, sondern von den Herzganglien aus bewirkt, aber wir wollen diesen Punkt lieber hernach, wenn wir von den ausgeschnittenen Froschherzen zu reden haben, erörtern. Jetzt lege ich einige der interessantesten Protocolle vor. Sie lauten also:

A. 4. 6. 1870.

3 h. 8 m. Das Herz des befestigten Frosches schlägt in 15 Secunden 12mal; Systole und Diastole wechseln regelmässig ab, der Ventrikel ist dementsprechend wechselnd dunkelroth und weiss gefärbt.

3 h. 49 m. Bis jetzt war die Frequenz des Herzschlags constant.

Eine geringe Menge Muscarinlösung wird eingespritzt.

3 h. 49½ m. Das Herz contrahirt sich 15mal in 15 Secunden.

50 m. „ „ „ „ 13 „ „ 15 „

51 m. „ „ „ „ 14 „ „ 15 „

52 m. „ „ „ „ 14 „ „ 15 „

53 m. „ „ „ „ 14 „ „ 15 „

54 m. „ „ „ „ 13 „ „ 15 „

57 m. „ „ „ „ 13 „ „ 15 „

4 h.	1 m.	Das Herz	contrahirt	sich	11mal	in	15	Secunden.
	3 m.	„ „	„	„	11 „	„	15	„
	6 m.	„ „	„	„	10 „	„	15	„
	8 m.	„ „	„	„	11 „	„	15	„
	10 m.	„ „	„	„	11 „	„	15	„
	12 m.	„ „	„	„	10 „	„	15	„
	14 m.	„ „	„	„	10 „	„	15	„
	15 m.	„ „	„	„	9 „	„	15	„
	16 m.	„ „	„	„	10 „	„	15	„
	17 m.	„ „	„	„	9 „	„	15	„
	20 m.	„ „	„	„	7 „	„	15	„
	21 m.	„ „	„	„	5 „	„	15	„
	22 m.	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	23 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	24 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	25 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	26 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	27 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	28 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	29 m.	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	30 m.	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	32 m.	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	34 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	36 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	38 m	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	40 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	42 m.	„ „	„	„	4 „	„	15	„
	44 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	46 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	48 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	50 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	52 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	55 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	57 m.	„ „	„	„	2 „	„	15	„
5 h.	0 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	3 m	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	5 m.	„ „	„	„	2 „	„	15	„
	10 m.	„ „	„	„	3 „	„	15	„
	15 m.	„ „	„	„	1 „	„	15	„
	20 m.	„ „	„	„	2 „	„	15	„
	30 m.	„ „	„	„	1 „	„	15	„

Die Beobachtung konnte nicht weiter fortgesetzt werden, aber die nervi ischiadici wurden electrisch geprüft; es wurden dabei Muskelzuckungen ausgelöst.

B. 18. 5. 1870.

4 h. 32 m. Das Herz eines Frosches schlägt 15mal in 15 Secunden.

4 h. 42 m. Der Herzschlag schwankte bis jetzt zwischen 13 und 15 Contractionen für je 15 Secunden. 1 Cc. Muscarinlösung wird in die beiden Schenkel eingespritzt.

4 h. 43 m. 5 Unvollständige Contractionen.

— $43^1/_2$ m. *Das Herz steht in Diastole still;* es ist dunkelkirschroth gefärbt und strotzend gefüllt.

5 h. 25 m. Allgemeine Muskelbewegung, aber das Herz bleibt ruhig stehen, contrahirt sich nicht.

5 h. 33 m. Der Ventrikel contrahirt sich wieder ganz schwach.

5 h. 50 m. Muskelbewegungen waren bis jetzt öfter bemerklich. Ausgiebige Herzbewegungen kamen dabei nicht vor.

C. 18. 5. 1870.

3 h. 42 m. Einspritzung von 0.5 CC. Muscarinlösung unter die Haut des Oberschenkels eines befestigten Frosches, dessen Herz in je 15 Secunden 10mal schlägt.

3 h. 43 m Das Herz häsitirt schon, macht 8 Zuckungen, aber keine Contractionen, es liegt diastolisch und ist dunkelkirschroth gefärbt.

3 h. 44½ m. Längere Häsitationen kommen vor.

3 h. 45 m. *Das Herz steht ganz still*, ist strotzend gefüllt, auch ist der Umfang des Herzens grösser geworden.

3 h. 58 m Bis jetzt hat das Herz stillgestanden und nun bemerkt man eine schwache, rasch vorübergehende Regung. Dann folgt wieder Stillstand.

4 h 9 m. Schwache Contraction des Ventrikels nach allgemeinen Muskelbewegungen.

4 h 11 m. Das Herz liegt dunkelkirschroth, glänzend und strotzend da, contrahirt sich etwa alle 30 Secunden ganz schwach, es wird dann glanzlos oder matt.

6 h. Das Herz zieht sich noch immer schwach zusammen, aber immer nur dann, wenn es lange Zeit stillgestanden hat.

Eine zweite im Marburger pharmakologischen Institute angestellte Versuchsreihe hatte den Zweck, den Einfluss des Muscarins sowie die aufeinander folgenden Einflüsse des Muscarins und Atropins auf das exstirpirte Froschherz kennen zu lernen. Bei diesen mit aller Sorgfalt angestellten Versuchen wurden folgende Wahrnehmungen gemacht:

Wird ein eben ausgeschnittenes Froschherz in einem Uhrglase mit nicht allzuverdünnter Muscarinlösung befeuchtet, so hört es in Zeit von weniger als 30 Secunden auf zu schlagen. Entzieht man das Herz, nachdem es seine Bewegungen eingestellt hat, dem Muscarin, spritzt es mit einem aus einer Spritzflasche kommendem Strahl von destillirtem Wasser tüchtig ab und befeuchtet es dann in einem neuen Uhrglase mit einer schwachen wässrigen Lösung von schwefelsaurem Atropin, so erholt sich das Herz bald wieder und macht wieder rythmische Bewegungen. Bringt man das wieder in Gang gebrachte Herz in eine 2½% wässrige Lösung von phosphorsaurem Natron, so setzt das Herz die Pulsationen so lange fort, als wäre es mit keinem Gift in Berührung gewesen.

Bringt man das exstirpirte Froschherz zunächst in eine 2½% wässrige Lösung von phosphorsaurem Natron und tröpfelt zu der Flüssigkeit Muscarinlösung, so kommt der Stillstand des

Herzens später als sonst und nur bei stärkerem Zusatze von Muscarin zu Stande.

Aus den gesammelten Versuchsprotocollen glaube ich noch Folgendes anführen zu müssen:

Ein eben exstirpirtes Froschherz in eine 16° C. warme, $2^1/_2{}^0/_0$ wässrige Lösung von phosphorsaurem Natron versenkt, bot für je 15 Secunden folgende Zahlen von Contractionen dar: Anfangs 6 Contractionen, dann 7, dann 9; diese Zahl von Contractionen behielt das Herz längere Zeit. Nach Verlauf einer Stunde zählte man 7 Contractionen, nach 2 Stunden ebensoviel, aber viel schwächere; nach 4 Stunden zählte man noch immer 7 Contractionen, aber sie waren so schwach, dass man sich anstrengen musste, um sie zu sehen.

Man sieht aus diesen Beobachtungen, dass die $2^1/_2{}^0/_0$ wässrige Lösung des phosphorsauren Natrons auf das exstirpirte Froschherz einen günstigen Einfluss übt.

Ein in phosphorsaures Natron versenktes Herz machte darin längere Zeit in je 15 Secunden je 9 Contractionen, hörte aber alsbald auf sich zu regen, als $^2/_{10}$ CC. Muscarinlösung zugefügt wurden. Eine kleine Menge von Muscarinlösung zu einer Lösung von phosphorsaurem Natron zugesetzt, genügt nicht ein eingelegtes Herz zum Stillstand zu bringen. Folgendes Protocoll ist in dieser Beziehung lehrreich.

D. 3. 6. 1870.

5 h. 34 m Ein eben ausgeschnittenes Froschherz wird in 2 CC. einer $2^1/_2{}^0/_0$ wässrigen Lösung von phosphorsaurem Natron versenkt.
5 h. 35 m. 10 Contractionen in 15 Secunden.
5 h. 36 m. 10 „ „ 15 „
5 h. $36^3/_4$ m. Es wird 1 Tröpfchen Muscarinlösung aus der Pravatz'schen Spritze zugesetzt.
5 h. 37 m. 8 Contractionen in 15 Secunden.
38 m. 10 „ „ 15 „
39 m. 10 „ „ 15 „
40 m. 9 „ „ 15 „
41 m. 9 „ „ 15 „
42 m. 9 „ „ 15 „
43 m. 8 „ „ 15 „
47 m. 7 „ „ 15 „
48 m. *Das Herz steht still.*
52 m. Das Herz contrahirt sich wieder.
$53^1/_2$ m. Das Herz steht wieder still.
6 h. 0 m. *Das Herz steht noch immer still.*

Niemand kann nach dem, was bis jetzt erforscht ist, darüber im Zweifel sein, dass das Muscarin die Bewegungen des

Herzens zu sistiren, dass Atropin dagegen die sistirten Herzbewegungen wieder herzustellen vermag. Diese Wirkungen sind bewiesen und bilden, wenn ich so sagen darf, das thatsächliche Gebiet. Anders steht es mit der Interpretation dieser Wirkungen. Schmiedeberg meint die peripherischen Endigungen der Vagusnerven im Herzen als die Vermittler der Wirkung ansehen zu müssen. Diese Anschauung ist eine Hypothese! Ueberlege ich Alles, was ich am ausgeschnittenen Froschherzen gesehen habe, so will es mir vorkommen, als sei es mehr gerechtfertigt, die Ganglien des Herzens als die Vermittler der besprochenen Wirkungen anzusehen. Dass auch diese sich analog verhalten, wie die nervi vagi und sympathici, wer möchte das jetzt noch bezweifeln. Schneide ich die Venensinus des Froschherzens ab, so steht das genannte Organ still, bewegt sich nicht mehr, schneide ich aber die ganzen Vorhöfe weg, so treten die Bewegungen des Ventrikels wieder ein. Nehme ich hemmende und treibende Herzganglien an, so kann ich mir die antagonistischen Wirkungen des Muscarins und Atropins am ausgeschnittenen Froschherzen einigermassen erklären.

Das Muscarin und die thierische Wärme.

Kann mit Muscarin das Herz so verändert werden, dass es seine Bewegungen aussetzt, dass es strotzend gefüllt und diastolisch ruhig stehen bleibt, so muss das Muscarin auch die Eigenwärme beeinflussen. Wie es dieses thut, wurde vom Entdecker des Alkaloïds nicht studirt. Herr Professor Falck hielt es desshalb für geboten, die Temperaturcurven wenigstens der acuten Muscarinvergiftung genauer zu verfolgen. Es geschah dies durchweg bei Hunden, wesshalb diese Forschungen ganz besonderen Werth besitzen.

Marburg, 14, Mai 1870.

Männlicher Hund von 10500 Grm.

Derselbe wurde Mittags 12 Uhr reichlich mit frischem Ochsenfleisch gefüttert; auch erhielt er so viel Wasser, als er trinken wollte.

Temperatur der Atmosphäre = 17° C.
Barometerstand = 27″ 8‴.

4 h. 0 m. = 39,0° C. durch den After gemessen.
1 m. = 39,0.
2 m. = 39,0
3 m. = 39,0

4 h. 4 m. = 39,0° C.
5 m. = 39,0
10 m. = 38,8
15 m. = 38,6
20 m. = 38,7
25 m. = 38,7
30 m. = 38,6
35 m. = 38,7 Während dieser Voruntersuchung erwies sich der Hund sehr furchtsam, er zitterte und bebte und beruhigte sich nur ganz allmählich.
4 h 35½ m. Einspritzung von 5 CC. Muscarinlösung in den Unterhautzellstoff über dem grossen Brustmuskel der linken Seite.
36 m.
37 m. = 38,4
38¼ m. Leckt viel mit der Zunge.
39 m. = 38,5 Gasgeräusch im Unterleib.
40 m. = 38,5
41 m. = 38,5 Leckt viel mit der Zunge.
41¼ m. Bedeutender Thränenfluss.
42 m = 38,4
43 m. = 38,4 Die Pupillen werden enger, Gasgeräusche im Unterleib.
44 m. = 38,4
45 m. = 38,4 Liegt auf dem Rücken mit geöffnetem Maul und athmet schon viel häufiger.
46 m. Erbricht eine grosse Menge Fleischstücke mit viel zähem glutinösem Schleime.
47 m.
48 m. = 37,5 Athmet sehr frequent.
51 m. = 37,6 Bricht wieder Fleischstücke aus, entleert auch flüssigen Koth.
52 m. = 37,6 Entleert Koth, athmet sehr frequent.
53 m. = 37,6 Entleert dünnen Koth.
54 m. = 37,7 Hat Durchfall, athmet sehr frequent und mit geöffnetem Maule, wie es gehetzte Hunde thun.
55 m. = 37,7
56 m. = 37,8 Entleert Koth, athmet sehr frequent.
57 m. = 37,6 Hält zuweilen mit der Respiration etwas an und athmet dann wieder sehr frequent.
58 m. = 37,7
59 m. = 37,8
5 h. 0 m. = 38,0 Entleert noch immer viel dünnen Koth, die Schleimhaut des Afters stülpt sich vor und sieht carmoisinroth aus.
1 m. = 38,0
2 m. = 38,0 Athmet noch immer sehr frequent.
3 m. = 37,2 Aus dem After dringt fortdauernd eine dünne gallige Masse.
4 m = 37,5
6 m. = 36,8
7 m. = 36,9
8 m. = 37,2
9 m. = 37,0 Gasgeräusch im Unterleib sehr bedeutend.

5 h. 10 m. = 37,2° C. Athmet noch immer sehr frequent, Pupillen eng. Die Speichelabsonderung ist sehr bedeutend, der Speichel wird wegen der Rückenlage des Hundes verschluckt.
11 m. = 37,2
12 m. = 37,2
13 m. = 37,2
14 m. = 37,2
15 m. = 37,2
16 m. = 37,2 Gallige Entleerungen durch den After.
17 m. = 37,0
18 m. = 37,1
19 m. = 37,0
20 m. = 37,0 Aus dem After kommen fortdauernd geléeartige Massen.
21 m. = 37,0
22 m. = 36,6
23 m. = 36,9
24 m. = 36,9 Athmet seltener.
25 m. = 37,1
26 m. = 37,1
27 m. = 37,0
28 m. = 37,0
29 m. = 37,0 Aus dem After kommen jetzt weisse gallertartige Massen.
30 m. = 37,0
31 m. = 36,6
32 m. = 36,4
33 m. = 36,4
34 m. = 36,2 Respiration stossend, viel weniger frequent als früher.
35 m. = 36,2
36 m. = 36,2
37 m. = 35,8
38 m. = 35,9
39 m. = 35,9
40 m. = 35,7
41 m. = 35,6
42 m. = 35,4
43 m. = 35,8
44 m. = 35,1 Aus dem After dringen weisse gallertartige Massen.
45 m. = 35,4
46 m. = 35,4 Abfluss gallertartiger Massen.
47 m. = 35,1
48 m. = 35,1 Athmet stossend, vor dem Maule des Hundes liegt auf dem Tische ein Pfuhl Speichel. Die Pupillen sind sehr eng.
49 m. = 35,2
50 m. = 35,3
51 m. = 35,4
52 m. = 35,3
53 m. = 35,3
54 m. = 35,1
55 m. = 35,2

5 h. 56 m.	= 35,1° C.	
57 m.	= 35,3	
58 m.	= 35,3	
59 m.	= 35,0	
6 h. 0 m.	= 35,0	
1 m.	= 35,0	
2 m.	= 35,1	
3 m.	= 35,0	
4 m.	= 35,0	
5 m.	= 34,8	
6 m.	= 34,9	
7 m.	= 34,9	
8 m.	= 34,9	
9 m.	= 34,9	
10 m.	= 34,9	
11 m.	= 34,9	
12 m.	= 34,9	
13 m.	= 34,4	
14 m.	= 34,4	
15 m.	= 34,3	Athmet jetzt luftschnappend, öffnet bei jeder Inspiration das Maul.
16 m.	= 34,4	
17 m.	= 34,4	
18 m.	= 34,3	Die Ausleerungen durch den After dauern noch immer fort, aber nicht permanent, sondern stossweise.
19 m.	= 34,4	
20 m.	= 34,0	
21 m	= 33,4	
22 m.	= 33,2	
23 m.	= 33,2	
24 m	= 33,2	
25 m.	= 33,2	
26 m.	= 33,4	Schnappt nach Luft mit starker nickender Bewegung des Kopfes.
27 m.	= 33,3	Athmet noch immer luftschnappend, reisst das Maul weit auf.
28 m.	= 33,3	
29 m.	= 33,4	
30 m.	= 33,0	
31 m.	= 32,6	Liegt athemlos hin. Die Respiration setzt zuweilen längere Zeit aus.
32 m.	= 32,6	
33 m.	= 32,6	Reisst jetzt das Maul weit auf, um Luft einzuführen.
34 m.	= 32,0	
35 m.	= 33,7	
36 m.	= 33,3	Der Hund wird jetzt für todt angesehen, die Respiration cessirt und mit dem Stetoscop sind in der Brust keine Töne mehr zu hören.

Man sieht, die Temperatur eines mit Muscarin vergifteten Hundes fällt stark ab und was bei dem eben betrachteten Hunde gefunden wurde, das zeigte sich auch bei den anderen. *Alle Temperaturcurven der acuten Muscarinvergiftung waren abfallend.*

In folgender Tafel stelle ich die wichtigsten Ergebnisse der Forschung über den Einfluss des Muscarins auf die thierische Wärme zusammen.

Laufende Nr.	Geschlecht der Hunde.	Körpergewicht in Kilogrm.	Einverleibtes Muscarin in CC.	Intoxicationsdauer in Minuten.	Differenz der höchsten und niedrigsten Temperatur	Differenz der Anfangs- und Endtemperatur.
I.	Hund	10,5	5	117½	—7,° 0 C.	—5,° 1 C.
II.	„	9,0	5	32	—4,° 2 „	—4,° 1 „
III.	Hündin	10,222	15	26	—2,° 3 „	—1,° 8 „
IV.	„	4,3	5 nicht auf einmal, sondern nachgerade	239	—10,° 7 „	—10,° 2 „
V.	„	12,55		nicht gestorben.	—4,° 3 „	—3,° 5 „

Die grössten Differenzzahlen ergaben sich da, wo die Intoxicationen am längsten dauerten. Es begreift sich dies sehr wohl! Die Wärme des Körpers muss um so mehr verloren gehen, je länger der Process des Absterbens dauert. Stirbt der Hund in 26 Minuten, so wird er ceteris paribus weniger kühl, als wenn der Process des Absterbens 190 Minuten dauert. Zieht sich die Intoxication gar 200 Minuten hinaus, so muss dem Organismus noch mehr Wärme verloren gehen.

Um dieselbe Zeit, zu der die zur Construction der Temperaturcurven der acuten Muscarinvergiftung dienlichen Ziffern erhoben wurden, bemühte sich Herr Professor Falck auch um die Feststellung der Temperaturcurve der acuten Atropinvergiftung. Die darauf bezügliche Publication soll anderwärts gemacht werden. Hier bin ich beauftragt nur soviel zu sagen, dass die Temperaturcurve der acuten Atropinvergiftung ebenfalls abfallend ist. Bringt man aber in den Körper eines Hundes, der in Gefahr ist an einer Muscarinvergiftung zu sterben und bei dem die Temperatur bedeutend herunterkam, so viel Atropin, als zur Heilung der Intoxication nöthig ist, so setzt das Atropin die Temperatur nicht mehr herab, sondern wirkt temperaturerhöhend. *Dieser Effect ist von der allergrössten Wichtigkeit*, denn man sieht ein, dass man mit den sog. Narcoticis die Temperaturen reguliren kann, wenn sie die

Antagonisten der krankheiterzeugenden Noxa sind. Wahrscheinlich steht das Chinin zu dem Wechselfieber erzeugenden Gifte in einem analogen Verhältniss, wie das Atropin zu dem Muscarin! Man begreift somit den Temperatur regulirenden Effect des Chinins im Wechselfieber.

Das Muscarin und die Speicheldrüsen.

Die Wirkung des Muscarins auf die Speicheldrüsen der Säugethiere besitzt das grösste Interesse. Wir haben desshalb dieser Wirkung unsere ganze Aufmerksamkeit zugewandt. Wir versahen zahlreiche Kaninchen, Katzen und Hunde mit verschiedenen Mengen von Muscarin, um den Speichelfluss zu sehen und wir können die Zuverlässigkeit alles dessen bestätigen, was in der Schrift von Schmiedeberg und Koppe S. 60 u. s. w. über die Wirkung des Muscarins auf die Speicheldrüsen geschrieben steht. Auch war es uns vergönnt, die antagonistische Wirkung des Atropins bei mehreren an Katzen angestellten Versuchen mit eignen Augen kennen zu lernen.

Aus der Zahl der von uns gesammelten Protocolle glaube ich nur einige wenige mittheilen zu müssen, besonders die, in welchen neue Thatsachen verzeichnet stehen.

Marburg, 9. Juli 1870.

Männliches Kaninchen von 1330 Grm. Körpergewicht und von 38° C. Körpertemperatur.

9 h. 33 m Einspritzung von 2 CC. Muscarinlösung.
9 h. 34 m. Die Thränen fallen in Tropfen von den Augen ab.
9 h. 33—38 m. = 8,7 Grm. Speichel.
38—43 m. = 5,56 „ „
43—48 m. = 0,57 „ „
48—53 m. = 0,82 „ „
53—58 m. = 0,53 „ „
58—
10 h. 3 m. = 0,97 „ „
3—8 m. = 0,87 „ „
8—13 m. = 1,08 „ „
13—18 m. = 1,78 „ „
18—23 m. = 2,49 „ „
23—28 m. = 1,89 „ „
28—33 m. = 2,43 „ „
33—38 m. = 1,95 „ „
38—43 m. = 2,85 „ „
43—48 m. = 2,12 „ „
48—53 m. = 1,56 „ „
53—58 m. = 2,41 „ „
58—

11 h. 3 m. = 0,67 Grm. Speichel.
3—8 m. = 1,36 „ „
8—13 m. = 1,70 „ „
13—17 m. = 0,22 „ „

1 h. 17 m. Das Kaninchen starb. Die Temperatur desselben war = 33,3° C.

Trägt man die vorstehenden Ziffern nach bekannten Grundsätzen in ein Coordinatensystem ein, so erhält man eine Curve, die ich vorerst als *„Curve des Muscarinspeichelflusses“* bezeichne. Die vor mir liegende Curve ist die erste dieser Art.

Nachträglich bemerke ich noch, dass der aus dem Maule des Kaninchens fliessende Speichel in zweckmässigen Glasgefässen gesammelt und gewogen wurde.

Marburg, 2. Juli 1870.

Weibliches Kaninchen von 1630 Grm. Körpergewicht und 37° C. Temperatur.

9 h. 33 m Einspritzung von 3 CC. Muscarinlösung.

9 h. 34½ m Der Speichel tropft aus dem Maule stark ab, 9 Tropfen in 15 Secunden.

9 h. 35 m. Der Speichel fliesst jetzt in cohärenten Fäden.

9 h. 36 m. Der Speichelfluss wird noch stärker.

9 h. 38 m. Lässt in 1 Minute 3 CC. Speichel fliessen.

9 h. 40 m. Anhaltender Speichelfluss. 3 CC. in 1 Minute, auch in den Augenspalten bemerkt man Secrete. Pupillen mittel.

9 h. 42 m. Athmet frequenter, hat breiigen Koth entleert.

9 h. 44 m. Das Thier sitzt noch wie gewöhnlich, hält den Kopf und die Ohren gut; aus dem Maul fliesst fortwährend Speichel, Ohren injicirt.

9 h. 45 m. Speichelfluss dauert fort.

9 h. 47 m. Die Pupillen verengen sich bedeutend.

9 h. 50 m. Der Speichelfluss vermindert sich etwas, der Abfluss des Speichels ist nicht mehr ununterbrochen. Zwischen dem Abfall von 2 dicken Tropfen liegen etwa 5 Secunden Aus dem After hängen gallertartige Massen, die wie Schleim aussehen.

9 h. 58 m. Temperatur des Thieres 34,6° C. Der Speichel fällt noch immer tropfenweise; aber ein dünner Schleimfaden hängt jetzt immer vom Mund herab.

10 h. 15 m. Der Speichelfluss dauert noch fort, aber viel schwächer.

10 h. 20 m. Liefert in den letzten 5 Minuten 2 CC. Speichel. Temperatur des Thieres = 33,3° C.

10 h. 25 m. Die Pupillen sind noch enger geworden.

10 h. 30 m. Die Haltung des Thieres ist noch gut.

10 h. 35 m. Entleerte in den letzten 5 Minuten 1 CC. Speichel. Respiration schwierig, hörbar.

10 h. 55 m. Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung.

10 h. 59 m. Speichelfluss etwas profuser. Respiration schwieriger.

11 h. 0 m. Temperatur = 31,0° C.

11 h. 10 m. Das Athmen wird immer schwieriger, Pupillen sehr eng, aber das Thier kann noch sehen.

11 h. 15 m. Das Kaninchen sitzt nicht mehr aufrecht, liegt auf dem Bauch und hat die Beine unter sich.

11 h. 23 m. Die Pupillen bilden jetzt nur noch einen kleinen Punkt.

11 h. 28 m. Körpertemperatur = 30,8° C.

11 h. 35 m. Die Respiration ist sehr schwierig geworden.
11 h. 45 m. Körpertemperatur = 28,8° C. Das Thier versucht aufzustehen, was ihm jedoch nicht gelingt.
11 h. 49 m. Schnappt nach Luft. Temperatur = 27,3° C.
11 h. 50 m. Liegt mit dem Kopf auf dem Tisch.
11 h. 53 m. Temperatur = 28,4° C.
11 h. 54 m. Schnappt nach Luft, indem es mit dem Kopf stark nach hinten fährt.
12 h. 4 m. Schlägt mit den Vorder- und Hinterbeinen aus, ringt, auf der Seite liegend, fortdauernd nach Luft. Temperatur = 25,2° C.
12 h. 6 m. Schnappt immer nach Luft.
12 h. 8 m. Temperatur = 28,1° C.
12 h. 9½ m. Das Thier ist todt. Die Pupillen sind weiter geworden.

Herr Professor Falck hat eine Arbeit angefangen, die darauf gerichtet ist, den Wassergehalt der Speicheldrüsen und der Weichtheile des Mundes und des Rachens eines mit Muscarin getödteten Hundes zu bestimmen und mit dem Wassergehalte der Speicheldrüsen und der Weichtheile des Mundes und Rachens eines mit Atropin getödteten Hundes zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen nach dem Schlusse derselben anderwärts dargelegt werden. Ich darf aber schon jetzt sagen, dass die Differenz im procentischen und absoluten Wassergehalt höchst bedeutend ist.

Bevor ich diesen Abschnitt schliessen möchte, will ich noch hervorheben, dass auch wir die Wirkung des Muscarins auf den Thränenapparat und auf die Schleimdrüsen so zu sehen Gelegenheit hatten, wie Schmiedeberg dies Alles sah.

Das Muscarin und der Darm.

Den von Schmiedeberg angestellten Versuch, bei welchem ein Kaninchen nach der Eröffnung der Bauchhöhle und der Zutaglegung des Darms mit Muscarin vergiftet wurde, haben auch wir wiederholt und Alles so gesehen, wie es in der Publication der Dorpater Herren S. 57 u. s. w. angegeben ist. Auch überzeugten wir uns davon, dass das Atropin auch am Darm entgegengesetzt zu dem Muscarin wirkt. Bei einem mit Muscarin versehenen Hunde sahen wir das bedeutendste Erbrechen, den bedeutendsten Durchfall, ein fortwährendes Ausdrängen von Harn und Koth, dabei hörten wir die stärksten Borborygmen. Das alles verlor sich kurz nach der Einführung von Atropin.

Der Inhalt des folgenden Protocolls lässt keinen Zweifel darüber, *dass das Muscarin bei Hunden auch blutiges Erbrechen und blutigen Durchfall, ja eine hämorrhagische Entzündung des Zwölffingerdarms und des Dünndarms überhaupt zu veranlassen vermag.* Das Protocoll ist aber auch in anderer Hinsicht interessant.

Marburg, 1. Juni 1870.

Weiblicher Hund von 4300 Grm. Körpergewicht.

4 h. 7 m. Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung. Die Temperatur des Thieres betrug durch den After gemessen 38,2° C. Sie wurde von 3 h. 45 m. an fortdauernd gemessen und jede Minute wurde eine Ablesung gemacht.

4 h. 10 m.	= 38,0	
11 m.	= 37,8	Lässt Urin.
12 m.		Bricht Fleisch aus.
15 m.		Bricht eine schleimige Flüssigkeit aus. Die Respiration ist frequenter geworden.
16 m.	= 37,8	Respiration sehr frequent.
17 m.	= 37,7	Unter vielem Würgen fördert der Hund etwas Magensaft aus, athmet mit geöffnetem Maul und vorgestreckter Zunge hetzend.
18 m.	= 37,8	Würgt wieder, macht gewaltige Brechanstrengungen und bringt endlich etwas schleimige Flüssigkeit aus; dann steht er auf dem Tische und athmet hetzend.
19 m.	= 37,8	
20 m.	= 37,8	
21 m.	= 37,6	
22 m.	= 37,6	Respiration noch immer sehr frequent.
23 m.	= 36,5	
24 m.	= 36,8	
25 m.	= 36,7	Legt sich nieder, athmet noch immer sehr frequent.
26 m.	= 37,4	
27 m.	= 36,9	
28 m.	= 37,0	Speichelfluss.
29 m.	= 36,9	Bricht eine braune Flüssigkeit, die Galle zu sein scheint, aus.
31 m.	= 35,2	
32 m.	= 36,2	
33 m.	= 35,4	
34 m.	= 35,8	
35 m.	= 35,9	Hat sich wieder aufgesetzt und athmet noch sehr frequent.
36 m.	= 36,2	
37 m.	= 35,6	
38 m.	= 34,8	
39 m.	= 35,5	
40 m.	= 35,2	
41 m.	= 35,3	
42 m.	= 34,8	
43 m.	= 35,0	
44 m.	= 35,5	

4 h. 45 m. = 35,6° C.
46 m. = 35,6
47 m. = 35,3
48 m. = 35,1
49 m. = 35,5 Liegt ruhig und athmet schwer.
50 m. = 35,4
51 m. = 35,4
52 m. = 35,1
53 m. = 34,8
54 m. = 34,0 Die Respiration nimmt ab.
55 m. = 34,5
56 m. = 34,3
57 m. = 34,0
58 m. = 34,2
59 m. = 34,0
5 h. 3 m. Bricht röthlich gefärbten, blutfarbigen Schleim aus.
4 m. = 33,5
5 m. = 33,0
6 m. = 34,0
7 m. = 33,6
8 m. = 33,3 Fördert wieder blutfarbigen Schleim durch Erbrechen aus.
9 m. = 34,0
12 m. = 32,5
13 m. = 32,0
14 m. = 32,5
15 m. = 33,0
16 m. = 33,1
17 m. = 32,8
18 m. = 33,5 Liegt auf der rechten Seite, athmet ausgiebig und frequent.
19 m. = 33,0
20 m. = 32,7
21 m. = 33,0
22 m. = 33,0 Einspritzung von 0,5 Cc. Muscarinlösung.
23 m. = 33,4
24 m. = 33,6
25 m. = 31,6
26 m. = 31,6
27 m. = 32,0
28 m. = 32,0
29 m. = 32,0
30 m. = 31,5
31 m. = 32,0
32 m. = 31,8
33 m. = 31,6
34 m. = 32,5
35 m. = 32,5
36 m = 31,8
37 m. = 32,2
38 m. = 31,5
39 m. = 32,1
40 m. = 31,4 Aus dem After kommt blutiger Schleim.
41 m. = 31,4
42 m. = 30,8

5 h. 43 m. = 31,6° C.
44 m. = 32,0
45 m. Aus dem After kommt wieder blutiger Schleim.
46 m. = 32,3
47 m. = 32,0
48 m. = 32,0
49 m. = 32,0
50 m. = 31,5
51 m. = 31,8
52 m. = 30,1 Das Thier verliert eine grössere Menge von braunrothen froschlaichartigen Massen (Blut und Schleim).
53 m. = 29,8
54 m. = 31,1
55 m. = 31,7
56 m. = 31,7
57 m. = 31,5
58 m. = 31,4
59 m. = 31,1
6 h. 0 m. = 31,1 Einspritzung von 0,5 CC. Muscarinlösung.
2 m. = 31,0
3 m. = 31,1
4 m. = 30,6
5 m. = 30,8
6 m. = 30,7
7 m. = 30,8
8 m. = 31,0
9 m. = 30,8
10 m. = 30,6
11 m. = 30,5
12 m. = 30,0 Bricht blutigen Schleim aus, mindestens 10 CC. entleert auch durch den After blutige Massen.
13 m. = 30,8
14 m. = 30,6
15 m. = 30,6
16 m. = 30,6
17 m. Hat vollständiges Blutbrechen.
18 m. = 30,0
19 m = 30,1
20 m. = 30,6
21 m = 30,6
22 m. = 30,5
23 m. = 30,5
24 m = 30,5
25 m. = 30,5 Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung.
26 m. = 30,5
27 m. = 30,5
28 m. = 30,5
29 m. = 30,4
30 m. = 30,2
31 m. = 30,0
32 m. = 31,3
33 m. = 31,0
34 m. = 31,3
35 m. = 30,8
36 m. = 31,5

6 h. 37 m. = 31,4° C. Entleert wieder Massen aus dem After, die wie Himbeergelée aussehen.
38 m. = 31,5
39 m. = 31,3
40 m. = 30,7
41 m. = 30,7
42 m = 30,7
43 m. Bricht blutige Massen aus.
45 m. = 29,5
46 m. = 29,5
47 m. = 30,2
48 m. = 30,6
49 m. = 31,0 Bricht eine Flüssigkeit aus, die wie dunkles Blut aussieht.
52 m. = 29,0
53 m. = 30,5
54 m. = 30,1
55 m. = 29,7
56 m. = 30,0
57 m. = 30,0
58 m. = 30,0
59 m. = 30,5
7 h. 0 m. = 30,9
1 m. = 30,0
2 m. = 29,8
3 m. = 30,2
4 m = 31,0
5 m. = 30,8
6 m. = 30,8
7 m. = 30,8
8 m. = 30,6
9 m. = 30,5
12 m. Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung.
16 m. = 29,7
17 m. = 29,7
18 m. = 29,6
19 m. = 29,6
20 m. = 30,5
21 m. = 29,5
22 m. = 29,8
23 m. = 29,9
24 m. = 29,9
25 m. = 30,0
26 m. = 30,2
27 m. = 29,8
28 m. = 29,8
29 m. = 30,2
30 m. Bricht blutige Flüssigkeit aus.
32 m. = 29,0
33 m. = 29,1
34 m. = 29,1
35 m. = 29,5
36 m. = 29,5
37 m. = 29,3
38 m. = 29,3 Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung.

7 h. 40 m. = 28,5° C.
41 m. = 28,4
42 m. = 28,8
44 m. = 28,8
45 m. = 28,8 Athmet luftschnappend.
46 m. = 28,5
47 m. = 28,5
48 m. = 28,5
50 m. = 27,5
51 m. = 28,6
52 m. = 28,6
53 m. = 28,4
54 m. = 28,4
55 m. = 28,2
56 m. = 28,3
57 m. = 29,0
58 m. = 28,0
59 m. = 27,6
8 h. 0 m. = 27,8
1 m. = 27,8
2 m. = 27,8
3 m. = 27,6
4 m. = 27,5
5 m. = 27,9
6 m. = 28,0 Macht die letzte respiratorische Bewegung.

Noch muss bemerkt werden, dass der Hund während der ganzen Dauer der Intoxication durch den After viel Stoffe entleerte, auch zu Zeiten, die im vorstehenden Protocolle nicht speciell bemerkt sind.

Die Leiche des Hundes wog 3830 Gramm, also hatte der Hund während der Intoxication 470 Grm. an Gewicht verloren.

Bei der Section des Hundes ergab sich eine *hochgradige Hyperämie und Entzündung der Schleimhaut des Dünndarms.*

Bei einer Katze hatte sich in Folge der Einführung von Muscarin ebenfalls ein hämorrhagisches Darmleiden (blutige Durchfälle etc.) eingestellt. Sie wurde alsbald mit Atropin behandelt und mit solchem Erfolge, dass sie in Zeit von einer Stunde völlig genas. Sie wurde einige Stunden später durch einen Stich in das Genick getödtet. Die Section des Thieres liess *keine Spur von Darmentzündung erkennen.* Wir gewannen bei diesem und bei anderen Fällen die Ueberzeugung, *dass das Atropin auch antiphlogistisch wirkt, wenn es, wie bei der Muscarinvergiftung, zu der Entzündungserzeugenden Schädlichkeit in einem antagonistischen Verhältnisse steht.*

Wir haben die grösste Zahl der mit Muscarin getödteten Hunde unmittelbar vor der Application des Giftes und nach

dem Hinsterben gewogen und so die Körperverluste festgestellt. In folgender Zahlentafel sind die Ergebnisse dieser Forschung zusammengestellt.

Körpergewicht zur Zeit der Application des Giftes in Kilogrm.	Körpergewicht unmittelbbar nach dem Tode in Kilogrm.	Differenz.
19,250	18,230	1,020
10,500	10,220	0,280
10,439	9,840	0,599
10,222	10,155	0,067
9,000	8,600	0,400
4,300	3,830	0,470

Man sieht aus diesen Ziffern, dass die Ausgaben der ersten Wege der Hunde bei der Muscarinvergiftung bedeutend sind, denn die meisten der verloren gegangenen Stoffe entkamen den ersten Wegen.

Dass sich die Katzen und Kaninchen bei der Muscarinvergiftung kaum anders verhalten, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Das Muscarin und die Iris.

Auch auf die Augensterne der Säugethiere wirkt das Muscarin entgegengesetzt wie das Atropin! Wie dieses eine Mydriasis mit Pupillenerweiterung veranlasst, so erzeugt das Muscarin ein Myosis mit Verengerung, bezw. Verschliessung der Pupille. Auch ist es richtig, dass die durch Muscarin an der Blendung bewirkte Veränderung durch Atropin wieder aufgehoben werden kann.

Ueber die Wirkung des Muscarins bei Katzen lassen sich die Dorpater Autoren also aus:

„Bei Katzen tritt ausnahmslos in allen Fällen 1 bis 2 Minuten nach der subcutanen Application des Muscarins eine Verengerung der Pupille ein, welche sehr rasch zunimmt und wenn 3 oder mehr Milligrm. injicirt wurden, schon nach 3 bis 5 Minuten das Maximum erreicht. Alsdann erkennt man statt der Pupille nur noch einen verticalen schwarzen Streifen, welcher die sich berührenden Uvealsäume zweier gegenüberliegender Seiten des Irisrandes repräsentirt. Dieser Zustand

dauert ununterbrochen je nach der Grösse der Gabe längere oder kürzere Zeit fort, um erst zugleich mit den übrigen Vergiftungssymptomen allmählich zu schwinden oder mit der eintretenden Agonie ziemlich rasch, bei plötzlich erfolgendem Tode fast momentan einem normalen Verhalten oder einer geringen Erweiterung Platz zu machen. — Die kleinsten Atropinmengen genügen um die Verengerung sofort aufzuheben oder nach vorhergehender Application das Eintreten der Pupillencontraction gänzlich zu verhindern.“

Hier glaube ich folgendes Protocoll vorführen zu müssen:

Marburg, 28. Mai 1870.

Weibliche Katze.

5 h. 20 m. Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung.

5 h. 21 m. Legt sich in dem Käfig, in dem sie beobachtet wird, auf die Seite; aus dem Munde fliessen dicke Speicheltropfen; das Thier leckt mit der Zunge; die Pupillen sind weit.

5 h. 22 m. Ohren injicirt, athmet frequenter als zuvor.

5 h. 24 m. Setzt sich auf den Hinteren, im Unterleibe hört man Gasgeräusche.

5 h. 25 m. Entleert unter vielem Drücken Koth und Urin, legt sich alsdann wieder mit eingeschlagenen Vorderbeinen zu Boden.

5 h. 27 m. Laute Gasgeräusche im Unterleib.

5 h. 28 m. Speichelfluss hält vor, *Pupillen sind noch nicht enger geworden.*

5 h. 30 m. Liegt auf der Brust mit eingeschlagenen Vorderbeinen, athmet noch schnurrend, hat starke Gasgeräusche im Unterleib.

5 h. 33 m. Entleert Koth.

5 h. 34 m. Legt auch den Kopf zu Boden.

5 h. 35 m. Starkes Darmgeräusch.

5 h. 37 m. Liegt auf der linken Seite und Wange, athmet frequent.

5 h. 38 m. Stellt sich auf wie eine kothende Katze. Aus dem After kommt zäher blasiger Schleim.

5 h. 40 m. Fortdauernde Kothentleerung; die Pupillen bilden Längsspalten, deren längste Durchmesser von oben nach unten stehen. Die Pupillen sind bedeutend enger als früher.

5 h. 43 m. Die Katze hat sich wieder aufgestellt.

5 h. 45 m. Der Speichelfluss dauert noch immer fort.

5 h. 50 m. Die Pupillen bilden jetzt nur noch von oben nach unten gestellte Spalten, die Länge einer jeden ist 6 Millimeter, die grösste Breite 1 Millimeter.

5 h. 53 m. Sitzt wie eine kothende Katze.

5 h. 53½ m. Bricht eine schleimige und gallige Masse aus; springt trotz der äusserst verengten Pupillen mit grosser Sicherheit vom Tische, auf dem sie sass, herab.

6 h. 3 m. Jede Pupille ist 4 Mm. lang und höchstens ¼ Mm. breit.

6 h. 10 m. Thränenabsonderung bedeutend vermehrt, ein förmlicher Thränenfluss ist vorhanden. Ueberdies bricht die Katze und zwar eine weisse schaumige Masse, die stellenweise gelb gefärbt ist.

6 h. 11 m. Die Katze springt wieder vom Tische herunter, geht mit völliger Sicherheit durch das Zimmer und legt sich in eine Ecke.

6 h. 30 m. Neue Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung. *Die Pupillen sind bis zum äussersten verschwunden.*

6 h. 40 m. Auf den Tisch gesetzt, bemüht sich die Katze zu entkommen, strengt sie aber die Muskeln an, so fällt sie erschöpft hin, und bleibt dann ruhig athmend längere Zeit liegen.

6 h. 50 m. Die Pupillen sind bis zum Verschwinden verengt, aber die Katze benimmt sich so, als wenn sie noch sähe. In einen Käfig gesetzt, sucht sie durch kleine Löcher zu entschlüpfen.

7 h. 0 m. Bricht schaumigen Magensaft aus.

7 h. 5 m. Der Speichelfluss wird stärker, aber die Katze sitzt noch.

7 h. 30 m. Die Beobachtung musste eingestellt werden.

10 h. Die Katze wird wieder besucht, sie liegt todt im Käfig.

Man ersieht aus dem vorgeführten Protocolle, dass die Verengerung der Pupillen nach der Einverleibung von Muscarin nicht immer so rasch eintritt als Schmiedeberg behauptet. Uebrigens will ich hinzufügen, dass wir bei anderen mit kleineren Mengen von Muscarin versorgten Katzen die Verengerung der Pupillen rascher eintreten sahen.

Bei Kaninchen sahen wir die Pupillenverengerung nach der subcutanen Application von Muscarin mitunter sehr schnell eintreten und sich vollständig ausbilden, so dass es uns eine Zeit lang schien, als seien die Pupillen der Kaninchen leichter geneigt sich zu contrahiren, als die der Katzen. Später sind wir von dieser Ansicht wieder zurückgekommen, und wir möchten die Schmiedeberg'sche Darstellung, über das Verhalten der Pupillen verschiedener Thiere unter dem Einflusse des Muscarins, für richtig halten.

Muscarin und Atropin oder: das Heilmittel der Muscarinvergiftung ist entdeckt!

Wenn Jemand behauptet, die Untersuchungen der Wirkungen der Gifte und Arzneimittel an Fröschen, Kaninchen, Katzen, Hunden und sonstigen Thieren könnten der Therapie keine Frucht zeitigen, so behändige man ihm die Publication der Dorpater Herren über das Muscarin, und wenn er dann nicht sein Gerede sein lässt, so ist er entweder ein kopfloser Schwätzer oder ein Lügner. Nicht durch Zufall wurde das Heilmittel der Muscarinvergiftung, das Atropin gefunden, sondern es ergab sich bei dem Studium der physiologischen Wirkungen des Muscarins in analoger Weise, wie sich die reife Frucht dem Landmann nothwendig ergibt, wenn er den Acker mit Einsicht bestellt, den Samen mit geschickter Hand

ausgestreut und Alles', was ihm zu thun obliegt, im Interesse der Erndte auch wirklich gethan hat. Die Entdeckung des Atropins als Heilmittel der Muscarinvergiftung ist unzweifelhaft eine That der Intelligenz, die ganz nothwendige Folge eines durch die mühsamsten Experimente ermöglichten tiefen Einblickes in die Wirkungen des Muscarins und Atropins und solche Entdeckungen müssen sich so oft wiederholen, als die Wirkungen der Gifte gründlich und genau untersucht werden.

Doch hören wir, was die Dorpater Publication über das dynamische Antidot der Muscarinvergiftung ausführt!

„Was die Antidote anlangt, so galten früher einige organische Säuren, wie Essig- und Citronensaft (noch in neuester Zeit von Devergie empfohlen) als Gegenmittel. Schon von Paulet und später von Orfila wurde angegeben, dass jene Stoffe die Lösung der toxischen Substanz erleichtern. Auch eine Kochsalzlösung galt früher als Gegenmittel. Die Empfehlung des Jodkaliums zu diesem Zwecke von Boudier muss nach dem Verhalten des Muscarins gegen jene Verbindung als eine gänzlich verfehlte bezeichnet werden. Ebenso wenig kann die Gerbsäure in concentrirter Lösung, noch in neuester Zeit von Letellier und Speneux als einziges Mittel, welches Erfolg verspricht, empfohlen, in Anwendung gezogen werden, wie aus dem im chemischen Theile unserer Arbeit beschriebenen Verhalten des Muscarins gegen Gerbsäure hervorgeht."

„Durch die Anwendung des Atropins dürfen wir alle oben genannten Mittel, welche ohnehin keinen Erfolg versprechen, als gänzlich beseitigt ansehen. Von den zahlreichen Versuchen, welche wir zum Theil mit Rücksicht auf diese Frage angestellt haben, theilen wir einen ausführlicher mit, weil aus demselben zur Evidenz hervorgeht, dass das Atropin selbst in den spätesten Stadien, man möchte sagen, in der Agonie noch von eclatantem Erfolge sein kann. Die Wirkung bleibt eben nur dann aus, wenn die Circulationen und Respirationen dem Verlöschen nahe sind."

„XXXIII. Versuch. Fortsetzung des Versuchs XVIII. Der Hund war durch Injection von 11 Milligr. Muscarin vergiftet worden. Im Laufe von 6 Minuten war die Pulsfrequenz von 50 in einer halben Minute auf 5 gesunken; die Respirations-

bewegungen sehr schwach und selten; das Thier liegt regungslos auf der Seite; Pupillen etwas verengt; Zittern in verschiedenen Muskeln; die Agonie beginnt."

„12 h. 20 m. Subcutane Injection von etwa 2 Milligr. Atropin."

„22 m. Die Herzthätigkeit ist bis auf 2—3 Schläge in der Minute gesunken. Die Respiration fast erloschen; nur von Zeit zu Zeit erfolgt eine schwache Inspiration."

„24 m. Die Pulsfrequenz ist auf 48 in einer halben Minute gestiegen. Der Herzstoss ziemlich kräftig."

„25 m. Einzelne tiefe Inspirationsbewegungen erfolgen. Das Thier fängt an Bewusstsein zu zeigen; bei Bewegungen der Finger gegen das Auge hin, dessen Pupillen beträchtlich erweitert sind, schliesst das Thier die Lider. Der Speichelfluss hat sich gänzlich verloren, ebenso der Durchfall."

„27 m. Puls 88 in der halben Minute. Pupillen enorm erweitert, das Bewusstsein völlig wieder hergestellt, das Thier fixirt und folgt mit dem Bulbus stetig den Bewegungen seiner Beobachter. Aeusserste Erschöpfung. 3 tiefe Respirationen in einer Minute."

„31 m. Puls 76. Das Thier versucht Bewegungen auszuführen."

„33 m. In einer Minute 4 bis 5 regelmässige, sehr tiefe Respirationen. Erhebt man das Thier, so vermag es kaum zu sitzen, sondern sinkt allmählich in die Bauchlage zurück, doch wird der Kopf erhoben gehalten."

„40 m. Die Pupillen ad maximum erweitert. Das Thier vermag zu gehen, obgleich es noch sehr schwach auf den Füssen ist und der Gang taumelnd erscheint."

„42 m. Puls 89. Der Gang wird fester."

„45 m. Der Gang noch sicherer. Das Thier geht fort-

während umher, obgleich etwas schwankend; es winselt viel.“

„Nach weiteren 4 Stunden war, abgesehen von der Pupillenerweiterung, keine Spur eines Krankseins an dem Thiere zu bemerken; es lief munter im Zimmer umher und diente 2 Tage später zum Versuche XIX.“

Noch andere Fälle von geheilter Muscarinvergiftung sind in der Schrift der Dorpater Herren mitgetheilt, auf die ich hier nicht näher eingehen kann.

Dass es für uns von grosser Wichtigkeit war, die Heilkraft des Atropins bei mit Muscarin vergifteten Hunden *mit eignen Augen* zu schauen, wird man bei der ganzen Tendenz unserer Untersuchung wohl begreifen. Und wir haben uns überzeugt, dass man mit Muscarin vergiftete Hunde selbst dann noch wieder gesund machen kann, wenn sie in der grössten Gefahr zu sterben sind. Ich lasse jetzt die Casuistik folgen, welche beweist, dass das Atropin wirklich das Heilmittel der Muscarinvergiftung ist.

Marburg, 9. Juli 1870.

Weiblicher Hund von 3890 Grm. Körpergewicht, dessen Körpertemperatur 37,5° C. beträgt und der 64 Pulsschläge in der Minute darbietet.

3 h. 38 m. Einspritzung von 3 CC. Muscarinlösung.

3 h. 41 m. Der Hund würgt und bricht, entleert Urin, zeigt Thränen- und Speichelfluss, aber noch weite Pupillen.

3 h. 42 m. Neues Erbrechen.

3 h. 43 m. Wiederholtes Erbrechen, ein förmlicher Thränenfluss ist vorhanden.

3 h. 44 m. Der Hund steht noch auf den Beinen, hat in der Minute 84 Pulse, der Urin geht tropfenweise ab.

3 h. 48 m. 48 Pulse in einer Minute.

3 h. 50 m. Legt sich nieder.

3 h. 51 m. 30 Pulse in einer Minute.

3 h. 55 m. 28 Pulse.

3 h. 56 m. 20 Pulse. — Einspritzung einer Lösung von 2 Milligrm. *schwefelsaurem Atropin* mit 2 CC. destillirtem Wasser in das Unterhautzellgewebe.

4 h. 0 m. 32 Pulse in 1 Minute. Man hört noch Gasgeräusch im Unterleib.

4 h. 1 m. 44 Pulse in 1 Minute. Die Pupillen sind noch sehr eng.

4 h. 2½ m. 52 Pulse in 1 Minute. Die Pupillen sind noch eng.

4 h. 4 m. 92 Pulse in 1 Minute.

4 h. 15 m. Die Hündin hatte während der letzten 12 Minuten viel leichtes Muskelzittern, aber ihre Genesung ist im vollen Zuge. Die Pupillen sind ganz weit, völlig ausgebildete Atropinpupillen; die Gasgeräusche im Unterleib haben sich vollständig gegeben. Von Erbrechen, Koth- und Urinausleerung ist keine Spur mehr bemerklich. Das Thier ist wieder völlig

befähigt zu stehen und zu gehen, aber vorgestelltes Wasser will es nicht saufen. Temperatur des Hundes = 37,5° C. Das Herz klopft so häufig, dass man die Schläge nicht zählen kann.

5 h. 0 m. Temperatur des Hundes = 38,3° C.

Marburg, 12. Juli 1870.

Männlicher Hund von 15,900 Grm. Körpergewicht mit einer Temperatur von 38,5° C. Die mittlere Zahl der Pulse beträgt nach vielfachen Abzählungen 70 in der Minute.

10 h. 11½ m. Einspritzung von 5 CC. Muscarinlösung.

10 h. 16 m. Leckt fortwährend mit der Zunge; hat schon Speichelfluss, läuft im Zimmer umher, bleibt dann stehen und bricht das Magencontentum aus.

10 h. 17 m. Bricht zum zweiten und dritten mal.

10 h. 17½ m. Strengt sich zum Brechen an, jedoch vergeblich.

10 h. 18 m. Die Respiration ist sehr frequent, schnaubend, das Thier entleert Koth.

10 h. 19 m. Athmet aufgeregt, entleert Urin.

10 h. 20 m. 92 Pulse in 1 Minute. Respiration sehr aufgeregt.

10 h. 22 m. Bricht wieder, legt sich zu Boden.

10 h. 23 m. Athmet mit geöffnetem Maule und vorgeführter Zunge sehr frequent. 92 Pulse in 1 Minute.

10 h. 25 m. Würgt lange und bedeutend. Fängt dann an zu wanken, stürzt zu Boden, wälzt sich auf dem Rücken herum, steht dann wieder auf und geht taumelnd im Zimmer umher.

10 h. 27 m. 80 Pulse in 1 Minute, aber die Respiration ist noch höchst frequent. Das Maul fortwährend geöffnet, die Zunge vorgeführt, fortwährendes Speicheltropfen.

10 h. 28 m. Neue Kothentleerung.

10 h. 29 m. Legt sich an den Boden.

10 h. 30 m. Liegt noch am Boden mit sehr engen Pupillen.

10 h. 35 m. 44 Pulse in 1 Minute. Dagegen in 15 Secunden 50 Inspirationen.

10 h. 37 m. 40 Pulse in 1 Minute.

10 h. 40 m. Bricht Galle aus, stellt sich kurz nachher noch 3mal zum Brechen hin und entleert mit Mühe gallige Stoffe.

10 h. 45 m. 40 Pulse.

10 h. 50 m. Schon seit längerer Zeit ziemlich bedeutender Speichelfluss.

10 h. 55 m. Liegt fortwährend am Boden. 36 Pulse.

11 h. 0 m. 37,0° C. Das Athmen ist sehr vermindert, unregelmässig, stossend.

11 h. 6 m. Entleert wieder Koth.

11 h. 14 m. 36,3° C. 36 Pulse.

11 h. 20 m. Fortdauerndes Speicheltropfen. Ziemlich enge Pupillen. 36 Pulse.

11 h. 30 m. Neue Einspritzung von 1 CC. Muscarinlösung. Der Hund liegt jetzt auf dem Tische, die Hinterbeine zur Seite gelegt, den Kopf auf die Kinnlade gestützt, Pupillen sehr eng, die Augenspalten voll Thränen, aus denselben fliessen Thränen ab; aus dem Maul fliesst zäher Speichel; 28 Athemzüge und 36 Pulse in 1 Minute.

11 h. 40 m. 32 Pulse. Temperatur = 36,0° C.

11 h. 45 m. Entleert wieder viel Koth.

12 h. 0 m. Der Hund liegt noch immer auf dem Tische; die Pupillen sind bis zur Grösse eines Stecknadelkopfes verengt. Die Augenspalten sind voll Thränen, aus dem Maul fliesst viel Speichel. Temperatur = 35,06° C.

12 h. 1 m. *Einspritzung einer Lösung von 2 Milligr. schwefelsaurem Atropin mit 1 CC. Wasser.*

12 h. 5 m. 44 Pulse.

12 h. 10 m. 64 Pulse.

12 h. 15 m. 120 Pulse; Temperatur = 36° C., trotzdem dass der Hund immer noch ganz ruhig liegt. Die Pupillen sind noch ganz eng.

12 h. 20 m. 120 Pulse.

12 h. 25 m. 120 Pulse. Pupillen etwas weiter, aber noch keine Atropinpupillen.

12 h. 35 m. 160 Pulse. Temperatur = 36,7° C.

12 h. 40 m. Hat bisher immer ruhig auf dem Tische gelegen, wird aber jetzt auf den Boden gelegt; das Thier steht alsbald auf und thut, als wenn Nichts vorgefallen wäre. Die Atropinpupillen haben sich jetzt eingestellt. Temperatur = 37° C. Pulse unzählbar. In der folgenden Zeit betrug sich der Hund ganz wie ein gesunder, aber die Atropinpupillen waren noch mehrere Tage bemerklich.

Während meiner Abwesenheit von Marburg stellte Herr Professor Falck am 9. Februar 1871 unter Mitwirkung einiger seiner Zuhörer einen Versuch an einer 12,550 Grm. schweren Hündin an, der ein ganz besonderes Interesse besitzt. Das darüber geführte Protocoll umfasst aber mehrere Schreibbogen, wesshalb ich es nicht ganz mittheilen darf. Ich muss mich auf einen summarischen Bericht beschränken.

Von 9 h. 10 m. bis 9 h. 51 m. wurden 42 Bestimmungen der Eigenwärme der Hündin ausgeführt. Das Thermometer schwankte zwischen 38,5 und 38,0° C., obwohl es immer auf derselben Stelle lag. 9 h. 50 m. wurden 7 CC. Muscarinlösung unter das Fell gebracht. Das Thier erkrankte mit Thränen- und Speichelfluss, mit starken Ausleerungen nach oben und unten, Pupillenveränderung und Abnahme der Frequenz der Pulse. Auch die Temperatur der Hündin ging ganz allmählich herunter. Gegen 12 h. Mittags betrug die Eigenwärme 33,6° C. Da sich die Intoxication nicht rasch genug entwickelte, so wurden wieder 3 CC. Muscarinlösung subcutan applicirt. Die Hündin wurde jetzt viel kränker, hatte neue verstärkte Ausleerungen und eine bedeutendere Verminderung der Pulsfrequenz. Die Temperatur der Hündin war um 1 h. = 33° C. Sie hatte nur 15 Pulse in der Minute und ihre Respiration war sehr schwierig.

Um 1 h. 14 m. wurde eine Lösung *von 5 Milligrm. schwefelsaurem Atropin* unter das Fell gespritzt. Die Circulation wurde bald frequenter; die Respiration freier. Um 1. h. 45 m. hatte sich die Hündin so weit erholt, dass sie vom Tische,

auf dem sie bis dahin gelegen hatte, herunter sprang und im Zimmer umherging. Ihre Temperatur betrug jetzt schon 34,5° C. Ihre Pupillen waren aber Atropinpupillen. Um 2 h. musste das Thier verlassen werden. Als es am Nachmittag wieder besucht wurde, verhielt sich die Hündin, von den erweiterten Pupillen abgesehen, wie ein gesundes Thier. Ihre Temperatur war die Normaltemperatur; auch nahm sie Futterstoffe willig an. Die Atropinpupillen hielten 5 Tage lang vor.

Dieser Bericht lässt keinen Zweifel darüber, dass das Atropin, wenn es den Heileffect übt, die Temperatur des Körpers ebenso rasch empor bringt, als diese unter dem Einflusse des Muscarins herunterkam.

Dass auch das Muscarin als Heilmittel der Atropinvergiftung benutzt werden kann, bedarf nach dem, was über den Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin festgestellt wurde, keiner weiteren Ausführung. Die Heilkraft des Muscarins bei Atropinvergiftung ist aber auch thatsächlich bewiesen. Ein näheres Eingehen auf dieses Verhältniss liegt mir aber fern.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, sage ich für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen besten Dank.